

UNIVERSIDAD DE SONORA

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS QUÍMICO BIOLÓGICAS

**Enfermedades Hematológicas Malignas Relacionadas con el
Síndrome de Down.**



TESIS PROFESIONAL

Que para obtener el Título de

QUÍMICO BIÓLOGO CLÍNICO

Presenta:

Amparo Elisa Prieto Basáñez

Hermosillo, Sonora

Septiembre de 2014

Universidad de Sonora

Repositorio Institucional UNISON



**"El saber de mis hijos
hará mi grandeza"**



Excepto si se señala otra cosa, la licencia del ítem se describe como openAccess

VOTOS APROBATORIOS

Los miembros del jurado calificador del examen profesional de Amparo Elisa Prieto Basáñez hemos revisado detenidamente su trabajo titulado Enfermedades Hematológicas Malignas Relacionadas con el Síndrome de Down y encontramos que cumple con los requisitos para la presentación de su examen profesional. Por tal motivo recomendamos se acepte dicho trabajo como requisito parcial para la obtención de título de Químico Biólogo Clínico.

Atentamente:

Nombre y firma del Presidente del Jurado

Nombre y firma del Secretario

Nombre y firma del Vocal

Nombre y firma del suplente

AGRADECIMIENTOS

Mi eterno agradecimiento para los seres que me dieron la vida y que amo con todo mi corazón a mis padres que estoy segura que sin su ayuda y apoyo incondicional no lo hubiera logrado por eso doy gracias a dios de tenerlos a mi lado ya que ellos son ejemplo de lucha constante y de esfuerzo que a pesar de todas las dificultades siempre están ahí para apoyarme y aconsejarme en todo momento...Papá y Mamá a ustedes GRACIAS....

Gracias a mis hijos que son mi motor y mi mayor motivación para salir adelante pero sobre todo gracias por existir y formar parte de mi vida los amo con todo mi corazón.

Gracias hermana por estar ahí por ser parte de mi vida y apoyarme y alentarme a seguir adelante.

Gracias a mi familia tíos, primos que estuvieron al pendiente y me apoyaron cuando lo necesitaba para todos ustedes muchísimas gracias.

Gracias a mi maestro Leo por su tiempo, su paciencia y por los consejos que me dio pero sobre todo gracias por ayudarme a seguir adelante con este trabajo de todo corazón muchas gracias.

Gracias a mis asesores y sinodales para el profe Montse, al profe Alcantar y a la maestra Edna por su tiempo y su paciencia con el corazón muchas gracias.

DEDICATORIAS

Dedico este trabajo primeramente a mis padres por todo el apoyo brindado para que yo realizara este proyecto para ustedes que siempre están ahí cuando más los necesito los amo.

A mi pequeño DANY ese ángel que dios me envió para enseñarme a ser una persona más humana y que ha sido mi maestro en todo lo largo de su existencia para ti con todo mi amor que eres un ejemplo de tenacidad, de constancia de lucha y de esfuerzo pero sobre todo de amor incondicional por toda la nobleza y el amor que tienes para todos los que te rodean a ti mi pequeño guerrero gracias por existir... TE AMO

A mi pequeño JAVIER que eres la luz que ilumina todos mis días a ti que eres ese pequeño ser que hace que cada día sea una aventura vivirla gracias por ser esa personita que tu eres y por lo que me enseñas cada día...GRACIAS por existir. TE AMO

A mi hermana por estar conmigo en los momentos que te he necesitado por compartir conmigo la experiencia de estudiar juntas y ser mi cómplice en muchas aventuras y regalarme la dicha de ser tía las amo a las dos con todo mi corazón.

CONTENIDO

LISTA DE TABLAS.	10
LISTA DE FIGURAS.	11
OBJETIVOS.	12
RESUMEN.	13
INTRODUCCIÓN.	14
GENERALIDADES DEL SÍNDROME DE DOWN.	
Antecedentes.	19
Epidemiología.	20
Genética.	22
Trisomía libre.	23
Translocación.	23
Mosaicismo.	24
Expresión del material genético.	27
Cuadro Clínico.	30
Enfermedades asociadas más frecuentes al Síndrome de Down.	33
Enfermedades asociadas no hematológicas más frecuentes.	33
Cardiopatías.	33
Alteraciones gastrointestinales.	34
Trastornos endocrinos.	35
Trastornos de la visión.	35
Trastornos de la audición.	35
Trastornos odontoestomatológicos.	36

Enfermedades hematológicas asociadas más frecuentes.	36
Enfermedades hematológicas benignas.	37
Neutrofilia, trombocitopenia y policitemia.	37

Contenido (continuación)

Anemia Aplástica.	38
Diagnóstico del Síndrome de Down.	39
Tratamiento del Síndrome de Down.	41
Atención Temprana en el Síndrome de Down.	42
Pronóstico del Síndrome de Down.	43

ENFERMEDADES HEMATOLOGICAS MALIGNAS MÁS FRECUENTES EN PERSONAS CON SÍNDROME DE DOWN

Leucemias.	45
Leucemias Agudas.	46
Leucemias Linfoides Agudas.	47
Generalidades de las LLA.	47
Clasificación FAB de las LLA.	50
Morfología, Características Citoquímicas.	50
Subtipos.	50
Clasificación OMS de las LLA.	52
Leucemias Mieloides Agudas.	53
Generalidades de las LMA.	53
Clasificación FAB de las LMA.	54

Subtipos.	54
Morfología, Características Citoquímicas.	55
Clasificación OMS de las Leucemias Mieloides Agudas.	59
Síndromes Mielodisplásicos.	61
Generalidades.	61
Clasificación FAB y OMS de los SMD.	63
Síndrome Mieloproliferativo Transitorio.	66
Generalidades.	66
Aspectos Genéticos.	68
Papel del Gen GATA1.	71

Contenido (continuación)

DIAGNÓSTICO POR EL LABORATORIO

Diagnóstico por el laboratorio clínico.	81
Recuento sanguíneo completo (RSC).	81
Estudios químicos en la sangre.	81
Frotis de sangre periférica.	82
Análisis Cito genético.	82
FISH (Hibridación fluorescente in situ).	83
Prueba de reacción en cadena de la polimerasa con retro transcriptasa (PCR – RT).	83
Inmunotipificación.	84
Diagnóstico Patológico.	84

Biopsia.	84
Biopsia tumoral.	84
Biopsia de ganglios linfáticos.	84
Punción Lumbar.	85
Otras pruebas Clínicas y Médicas.	86
Examen físico.	86
Diagnóstico por imágenes.	86
Tomografía computarizada.	86
Imágenes por resonancia magnética.	87
Ecografía.	87
Radiografía de tórax.	87
TRATAMIENTO.	
Quimioterapia.	90
Radioterapia.	90
Trasplante de células madre.	91
Otras terapias con medicamento (Farmacoterapia).	91

Contenido (continuación)

SEGUIMIENTO DEL PACIENTE DESPUES DEL TRATAMIENTO.

Conducta expectante.	92
Atención de apoyo.	92
Terapia biológica.	92
Ensayos clínicos.	93

Pruebas de seguimiento.94
Tratamiento post-remisión.94
CONCLUSIONES.96
BIBLIOGRAFIA.98

LISTA DE TABLAS

Tabla	Página
1. Relación de la edad materna con el nacimiento de Niños con Síndrome de Down.	21
2. Características Físicas y porcentaje de aparición.	32
3. Subtipos de la Leucemia Mieloide Aguda.	54
4. Clasificación FAB de los Síndromes Mielodisplásicos.	64
5. Clasificación OMS de los Síndromes Mielodisplásicos.	64

LISTA DE FIGURAS

Figura		Página
1.	División Trisomía 21 (no disyunción) celular.....	25
2.	Translocación	25
3.	División Mosaicismo celular.	26
4.	Leucemia Linfoide Aguda L1.	50
5.	Leucemia Linfoide Aguda L2.	51
6.	Leucemia Linfoide Aguda L3.	51
7.	Leucemia Mieloblástica Mínimamente Diferenciada M0.	55
8.	Leucemia Mieloblástica Sin Maduración M1.	55
9.	Leucemia Mieloblástica Con Maduración M2.	56
10.	Leucemia Promielocítica M3.	56
11.	Leucemia Mielomonocítica M4.	57
12.	Leucemia Monocítica M5.	57
13.	Eritroleucemia M6.	58
14.	Leucemia Megacariocítica M7.	58
15.	Representación gráfica de la Proteína GATA1.	74
16.	Representación gráfica del gen RUNX1.	77

OBJETIVO GENERAL

Describir las principales Enfermedades Hematológicas Malignas que se relacionan con el Síndrome de Down.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Describir las características de algunas de las Enfermedades Hematológicas Malignas más frecuentes en pacientes con Síndrome de Down.
- Dar a conocer las pruebas de laboratorio que se utilizan para el diagnóstico de estas enfermedades.
- Conocer los tratamientos estándares que se utilizan para tratar estas enfermedades en pacientes con Síndrome de Down.

RESUMEN

En el presente trabajo se tomo como objetivo general describir las principales enfermedades Hematológicas malignas que se relacionan con el Síndrome de Down.

Debido a la condición genética del Síndrome de Down existe cierta predisposición de que estas enfermedades se presenten con mayor frecuencia que en la población en general por lo que aquí se describirán las características de algunas enfermedades que se presentan más frecuentemente en las personas con Síndrome de Down.

Existen también enfermedades no Hematológicas que se presentan tanto en este grupo poblacional como en la población en general presentándose con más frecuencia en niños y adultos con Síndrome de Down.

Principalmente se presentan las Leucemias en etapas tempranas del desarrollo aunque en la etapa neonatal se presenta el Síndrome Mieloproliferativo Transitorio el cual en ocasiones remite en las primeras semanas de vida sin que haya mayor problema aunque este puede llegar a convertirse en una Leucemia Monocítica Aguda o LMA7.

También se darán a conocer las pruebas que se utilizan en el laboratorio clínico para el diagnóstico de estas enfermedades entre otras pruebas que también ayudaran en su diagnóstico.

Se describirán algunos de los tratamientos estándares que se utilizan para tratar estas enfermedades con excelentes resultados.

INTRODUCCION

La trisomía 21 o Síndrome de Down (SD) es la alteración cromosómica humana más frecuente.

Su incidencia en la población general es de 1/600 recién nacidos vivos. Sin embargo, se duplica cuando se consideran también los fetos, ya que la mitad de estos terminan en abortos espontáneos en la época precoz de la gestación.

El 95% de los niños con SD presentan una trisomía 21, el 1% mosaicismo, mientras que el 4% tienen una translocación t (14q21q) o t (13q21q). La mayoría de los pacientes con SD y cariotipos aparentemente normales tienen mosaico con baja frecuencia de células trisómicas.

Las personas con SD tienen una alta probabilidad de padecer enfermedades hematológicas. La incidencia de leucemias agudas es entre 10 y 20 veces mayor que en la población en general.

Las neoplasias no hematológicas ocurren con una frecuencia similar a la de la población general lo que sugiere que la sobreexposición a los genes del cromosoma 21 solo favorece la aparición de cambios clónales en el sistema hematopoyético.

Los niños con SD tienen un riesgo mayor de padecer leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia mielocítica aguda (LMA), síndrome dismielopoyético (SDM) y síndrome mieloproliferativo transitorio (SMPT).

Sin embargo, el trastorno de mayor importancia clínica en el período neonatal es, sin duda el síndrome mieloproliferativo transitorio (SMPT), leucemia transitoria o mielopoyesis anormal transitoria. Los neonatos afectados muestran recuentos leucocitarios muy elevados, con una mayoría de células de aspecto blástico. La edad media al diagnóstico es de 10 días de vida y la

mayor parte de los pacientes la entidad es asintomática, por lo que es difícil conocer su incidencia, al no diagnosticarse en tales casos (H. Avellón, 2008).

El síndrome mieloproliferativo transitorio (SMPT) es un cuadro hematológico generalmente autolimitado que se caracteriza por la proliferación de mieloblastos en la sangre periférica y la médula ósea, y que afecta a recién nacidos con SD. Puede asociar lesiones cutáneas que plantean el diagnóstico diferencial con otras erupciones vesiculopustulosas agrupadas de comienzo en la cabeza y posterior extensión al tronco, que pueden presentar fenómeno de koebner y aparecer en las zonas de roce o presión. En su patogenia están implicadas mutaciones del gen GATA – 1.

Deben incluirse en el ,diagnóstico diferencial enfermedades que cursan con vesiculopústulas en el recién nacido, bien de causa infecciosa, como candidiasis congénita, impétigo, escabiosis, síndrome de la piel escaldada y herpes, bien de causa no infecciosa como malaria, eritema tóxico, melanosis pustulosa ampollosa, urticaria pigmentosa o incontinencia pigmenti. En general no precisa tratamiento salvo medidas de soporte y seguimiento por el mayor riesgo de desarrollar leucemia aguda en los primeros años de vida, pero en formas graves se han utilizado quimioterápicos como arabinósido de citosina y más recientemente rasburicasa (Borregón y col. 2013).

Las leucemias agudas son cuadros anatomoclinicos de etiología desconocida, caracterizados por la proliferación incontrolada de células sanguíneas inmaduras, las cuales invaden la médula ósea (dando lugar a una insuficiencia medular), sangre periférica y otros órganos. Lo que define a las leucemias no es únicamente el incremento de células atípicas que escapan a los mecanismos normales de regulación de la hematopoyesis, sino también el fracaso de la función de la médula ósea normal (A. Molinés, 2001).

Las leucemias agudas se clasifican globalmente en dos tipos: linfoblásticas y mieloblásticas. Esta clasificación atiende al tipo de línea celular donde se localiza la proliferación.

El diagnóstico de las leucemias agudas se efectúa con el estudio de extendidos de sangre periférica o aspirado de médula ósea, empleando tinciones pancromáticas del tipo MayGrunwald – Giemsa, Wright o Romanosky. Cuando la invasión blástica de la sangre periférica es muy grave, no hay dificultad para establecer el diagnóstico de LA; esto ocurre preferentemente en LAL, por lo que en algunas ocasiones no es estrictamente necesario hacer el estudio de la médula ósea. Sin embargo, cuando existen dudas o cuando la invasión por blastos de la sangre periférica no es tan grave, debe hacerse el estudio de la médula ósea. Idealmente debe hacerse siempre, junto con el aspirado de la médula ósea sean blastos para establecer el diagnóstico certero de LA.

El tratamiento de un individuo con leucemia aguda debe ser conducido por un hematólogo u oncólogo capacitado. Los medicamentos que pueden utilizarse tienen diversos efectos; como detener el crecimiento de células cancerosas, mediante la eliminación de las células o impidiendo su multiplicación. La forma en que se administra la quimioterapia depende del tipo de cáncer que está siendo tratado.

La radioterapia es un tratamiento contra el cáncer que utiliza alta energía de rayos X u otros tipos de radiación para matar células cancerosas o impedir que crezcan. Hay dos tipos de radioterapia: la radioterapia externa que utiliza una máquina fuera del cuerpo y la radioterapia interna que utiliza una sustancia radioactiva sellada en agujas, semillas, alambres o catéteres que se colocan directamente dentro o cerca del cáncer.

Existe otro tratamiento llamado trasplante de células madre que es una forma de administrar quimioterapia y reemplazar las células generadoras de sangre que son anormales o destruidas por el tratamiento del cáncer.

La terapia biológica es un tratamiento que utiliza el sistema inmunológico del paciente para combatir el cáncer. Las sustancias producidas por el cuerpo o fabricados en un laboratorio para

impulsar, dirigir o restaurar las defensas naturales del cuerpo contra el cáncer. Este tipo de tratamiento también se llama bioterapia o inmunoterapia.

Desde el punto de vista pronóstico, en términos generales, puede decirse que, con los tratamientos antileucémicos modernos alrededor del 90% de los pacientes con LAL, sobre todo los niños, logran la remisión completa de la enfermedad y que más del 60% de ellos logran sobrevivir más de 5 años después del diagnóstico, libres de enfermedad. En cambio en el caso de los pacientes con LAM, la probabilidad de lograr la remisión completa es de 60 a 70% y la de supervivencia a 5 años es de aproximadamente 20%.

GENERALIDADES DEL SÍNDROME DE DOWN.

El síndrome de Down (SD) es un trastorno genético causado por la presencia de una copia extra del cromosoma 21 (o una parte del mismo), en vez de los dos habituales, por ello se denomina también trisomía del par 21. Se caracteriza por la presencia de un grado variable de discapacidad cognitiva y unos rasgos físicos peculiares que le dan un aspecto reconocible. (Corretger.et al 2005).

Es la causa más frecuente de discapacidad cognitiva psíquica congénita y debe su nombre a John LangdonHaydon Down que fue el primero en describir esta alteración genética en 1886, aunque nunca llegó a descubrir las causas que la producían. En julio de 1958 un joven investigador llamado Jérôme Lejeune descubrió que el síndrome es una alteración en el mencionado par de cromosomas.

Aunque la génesis del Síndrome de Down involucra material genético del paciente, la mayor parte de las veces (98%) el trastorno no se hereda. La identificación del SD se efectúa en el recién nacido (RN), sin haber discrepancias de sexo y se presenta en todas las razas (Corretger.et al 2005).

No se conocen con exactitud las causas que provocan el exceso cromosómico, aunque se relaciona con una edad materna superior a los 35 años. Las personas con síndrome de Down tienen una probabilidad algo superior a la de la población general de padecer algunas enfermedades, especialmente del corazón, sistema digestivo y sistema endocrino, debido al exceso de proteínas sintetizadas por el cromosoma de más. Los avances actuales en el descifrado del genoma humano están desvelando algunos de los procesos bioquímicos subyacentes a la discapacidad cognitiva, pero en la actualidad no existe ningún tratamiento farmacológico que haya demostrado mejorar las capacidades intelectuales de estas personas. Las terapias de estimulación precoz y el cambio en la mentalidad de la sociedad, por el contrario, sí están suponiendo un cambio positivo en su calidad de vida (Flórez, 1999).

Antecedentes.

El primer informe documentado de un niño con SD se atribuye a Étienne Esquirol en 1838, denominándose en sus inicios "cretinismo" o idiocia furfurácea". P. Martin Duncan en 1886 describe textualmente a "una niña de cabeza pequeña, redondeada, con ojos achinados, que dejaba colgar la lengua y que apenas pronunciaba unas pocas palabras" (Sindor, 1997).

En ese año el médico inglés John Langdon Down trabajaba como director del Asilo para Retrasados Mentales de Earlswood, en Surrey, realizando un exhaustivo estudio a muchos de sus pacientes. Con esos datos publicó en el London Hospital Reports un artículo titulado: "Observaciones en un grupo étnico de retrasados mentales" donde describía pormenorizadamente las características físicas de un grupo de pacientes que presentaban muchas similitudes, también en su capacidad de imitación y en su sentido del humor.

Las primeras descripciones del síndrome achacaban su origen a diversas enfermedades de los progenitores, estableciendo su patogenia con base en una involución o retroceso a un estado filogenético más "primitivo".

Alguna teoría más curiosa indicaba la potencialidad de la tuberculosis para "romper la barrera de especie", de modo que padres occidentales podían tener hijos "orientales" (o "mongólicos" en expresión del propio Dr. Down, por las similitudes faciales de estos individuos con los grupos nómadas del centro de Mongolia). Tras varias comunicaciones científicas, finalmente en 1909 G. E. Shuttleworth menciona por primera vez la edad materna avanzada como un factor de riesgo para la aparición del síndrome. De camino a la denominación actual el síndrome fue rebautizado como "idocia calmuca" o "niños inconclusos" (Convención de Denver, 1960).

En cuanto a su etiología es en el año 1932 cuando se hace referencia por primera vez a un reparto anormal de material cromosómico como posible causa del SD. En 1956 Tjio y Levan demuestran la existencia de 46 cromosomas en el ser humano y poco después, en el año 1959 Lejeune, Gautrier y Turpin demuestran que las personas con SD portan 47 cromosomas. (Esto

último lo demostró de manera simultánea la inglesa Pat Jacobs, olvidada a menudo en las reseñas históricas) (Carnevale, 1993).

En 1961 un grupo de científicos (entre los que se incluía un familiar del Dr. Down) proponen el cambio de denominación al actual "Síndrome de Down", ya que los términos "mongol" o "mongolismo" podían resultar ofensivos. En 1965 la OMS (Organización Mundial de la Salud) hace efectivo el cambio de nomenclatura tras una petición formal del delegado de Mongolia. El propio Lejeune propuso la denominación alternativa de "trisomía 21" cuando, poco tiempo después de su descubrimiento, se averiguó en qué par de cromosomas se encontraba el exceso de material genético (Allen y col. 1961).

Epidemiología.

La incidencia global del síndrome de Down se aproxima a uno de cada 700 nacimientos (15/10.000), pero el riesgo varía con la edad de la madre. La incidencia en madres de 15-29 años es de 1 por cada 1,500 nacidos vivos; en madres de 30-34 años es de 1 por cada 800; en madres de 35-39 años es de 1 por cada 385; en madres de 40-44 años es de 1 por cada 106; en madres de 45 años es de 1 por cada 30 (Tabla 1) (<http://www.uk/condition/downsyndrome/pcgs/causes.aspx>).

Tabla 1. Relación de la edad materna con el nacimiento de niños con Síndrome de Down.

Edad de la madre	Incidencia de síndrome de Down	Edad de la madre	Incidencia de síndrome de Down	Edad de la madre	Incidencia de síndrome de Down
20	1 en 2.000	30	1 en 900	40	1 en 100
21	1 en 1.700	31	1 en 800	41	1 en 80
22	1 en 1.500	32	1 en 720	42	1 en 70
23	1 en 1.400	33	1 en 600	43	1 en 50
24	1 en 1.300	34	1 en 450	44	1 en 40
25	1 en 1.200	35	1 en 350	45	1 en 30
26	1 en 1.100	36	1 en 300	46	1 en 25
27	1 en 1.050	37	1 en 250	47	1 en 20
28	1 en 1.000	38	1 en 200	48	1 en 15
29	1 en 950	39	1 en 150	49	1 en 10

El ECEMC (Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas) informaba en el año 2004 de una prevalencia neonatal de 7,11 cada 10.000 recién nacidos, con tendencia a disminuir de manera estadísticamente significativa. Esta tendencia, junto con el aumento relativo de casos de mujeres por debajo de 35 años, se atribuye al aumento de interrupciones voluntarias del embarazo tras el diagnóstico prenatal en mujeres por encima de esa edad. Parece existir una relación estadística (sin que se conozcan los mecanismos exactos) entre algunas enfermedades maternas como hepatitis, Mycoplasma hominis tipo I, Herpes simple tipo II, y diabetes, y un aumento en la incidencia en la aparición de SD; no obstante esa relación estadística no es tan intensa como en el caso de la edad materna (Sociedad española de Pediatría).

La probabilidad de tener un hijo con SD es mayor para aquellos padres que ya han tenido otro previamente. Típicamente la probabilidad de tener otro hijo con SD en cada embarazo subsiguiente es de una por cada cien recién nacidos vivos, esto hay que ponderarlo para cada caso con el riesgo propio de la madre según se edad. Los antecedentes familiares igualmente incrementan ese riesgo.

Los varones con síndrome de Down se consideran estériles, pero las mujeres conservan con frecuencia su capacidad reproductiva. En su caso también se incrementa la probabilidad de

engendrar hijos con SD hasta en un 50%, aunque pueden tener hijos sin trisomía (Zulke y col 1994).

Genética.

Las células del ser humano poseen cada una en su núcleo 23 pares de cromosomas. Cada progenitor aporta a su descendencia la mitad de la información genética, en forma de un cromosoma de cada par, 22 de esos pares se denominan autosomas y el último corresponde a los cromosomas sexuales (X o Y). (Fig. 1)

Tradicionalmente los pares de cromosomas se describen y nombran en función de su tamaño, del par 1 al 22 (de mayor a menor), más el par de cromosomas sexuales antes mencionado. El cromosoma 21 es el más pequeño, en realidad, por lo que debería ocupar el lugar 22, pero un error en la convención de Denver del año 1960, que asignó el síndrome de Down al par 21 ha perdurado hasta nuestros días, manteniéndose por razones prácticas esta nomenclatura.

El cromosoma 21 contiene aproximadamente el 1% de la información genética de un individuo en algo más de 400 genes, aunque hoy en día sólo se conoce con precisión la función de unos pocos genes.

Hay tres tipos de Síndrome de Down: trisomía 21 (no disyunción), translocación y mosaicismo.

Trisomía Libre.

El síndrome de Down se produce por la aparición de un cromosoma más en el par 21 original (tres cromosomas: "trisomía" del par 21) en las células del organismo. La nomenclatura científica para ese exceso cromosómico es 47, XX,+21 o 47, XY,+21; según se trate de una mujer o de un varón respectivamente. La mayor parte de las personas con este síndrome (93%), deben el exceso cromosómico a un error durante la primera división meiótica (aquella por la que los gametos, óvulos o espermatozoides, pierden la mitad de sus cromosomas) llamándose esta variante, "trisomía libre" o regular.

El error se debe en este caso a una disyunción incompleta del material genético de uno de los progenitores. (En la formación habitual de los gametos el par de cromosomas se separa, de modo que cada progenitor sólo transmite la información de uno de los cromosomas de cada par. Cuando no se produce la disyunción se transmiten ambos cromosomas).

No se conocen con exactitud las causas que originan la disyunción errónea. Como en otros procesos similares se han propuesto hipótesis multifactoriales (exposición ambiental, envejecimiento celular etc.); sin que se haya conseguido establecer ninguna relación directa entre ningún agente causante y la aparición de la trisomía. El único factor que presenta una asociación estadística estable con el síndrome es la edad materna, lo que parece apoyar las teorías que hacen hincapié en el deterioro del material genético con el paso del tiempo. En aproximadamente un 15% de los casos el cromosoma extra es transmitido por el espermatozoide y el 85% restante por el óvulo (Fig. 1).

Translocación.

Después de la trisomía libre, la causa más frecuente de aparición del exceso de material genético es la translocación. En esta variante el cromosoma 21 extra (o un fragmento del mismo) se encuentra "pegado" a otro cromosoma (frecuentemente a uno de los dos cromosomas del par 14), por lo cual el recuento genético arroja una cifra de 46 cromosomas en

cada célula. En este caso no existe un problema con la disyunción cromosómica, pero uno de ellos porta un fragmento "extra " con los genes del cromosoma "translocado". A efectos de información genética sigue tratándose de una trisomía 21 ya que se duplica la dotación genética de ese cromosoma (Fig. 2).

La frecuencia de esta variante es aproximadamente de un 4% de todos los SD y su importancia estriba en la necesidad de hacer un estudio genético a los progenitores para comprobar si uno de ellos era portador sin saberlo de la translocación, o si ésta se produjo por primera vez en el embrión. (Existen portadores "sanos " de translocaciones, en los que se cuentan 45 cromosomas, estando uno de ellos translocado, o pegado, a otro.

Mosaicismo.

La forma menos frecuente de trisomía 21 es la denominada "mosaico " (en torno al 3% de los casos). Esta mutación se produce tras la concepción, por lo que la trisomía no está presente en todas las células del individuo con SD, sino solo en aquellas cuya estirpe procede de la primera célula mutada.

El porcentaje de células afectadas puede abarcar desde unas pocas a casi todas, según el momento en que se haya producido la segregación anómala de los cromosomas homólogos (Fig. 3).

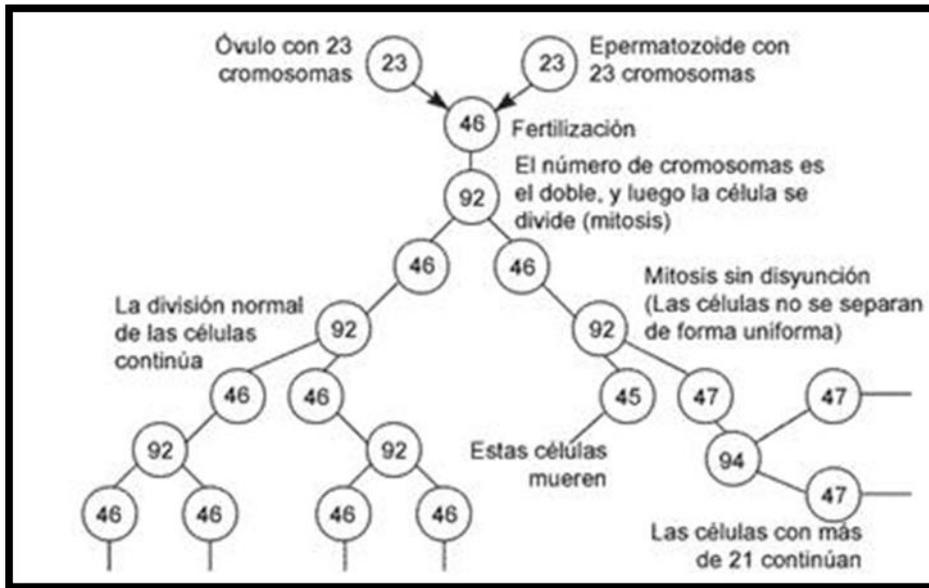


Fig. 1 División Trisomía 21 (No disyunción) celular.

Fuente: Sociedad Nacional de Síndrome de Down.

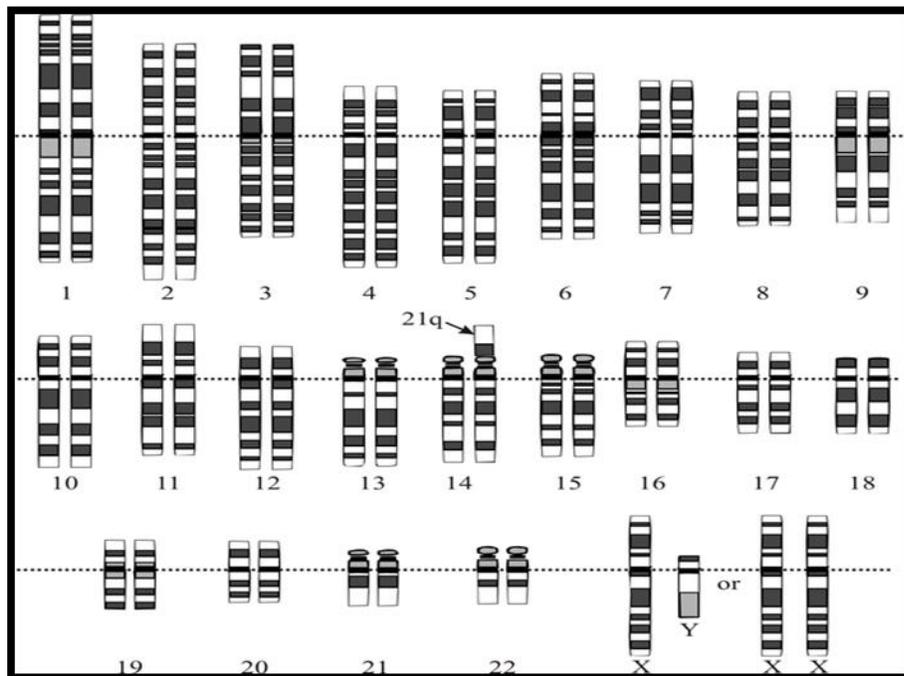


Fig. 2 Translocación celular.

Fuente: Sociedad Nacional de Síndrome de Down.

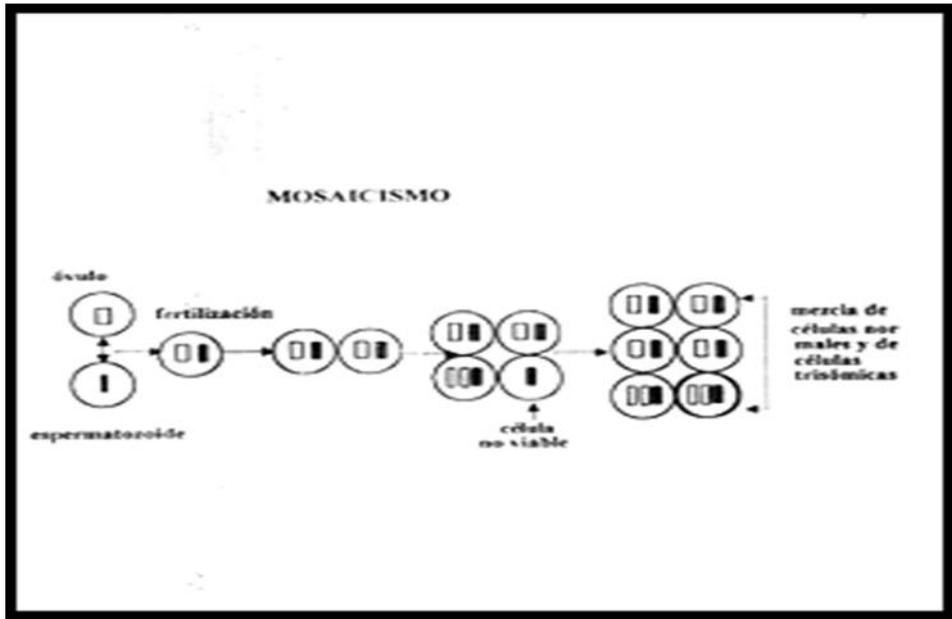


Fig. 3 Mosaicismo celular.

Fuente: Sociedad Nacional de Síndrome de Down.

Expresión del exceso de material genético.

La expresión bioquímica del síndrome consiste en el aumento de diferentes enzimas. Una de las más conocidas e importantes es la Superóxido dismutasa (codificada por el gen **SOD-1**), que cataliza el paso del anión superóxido hacia peróxido de hidrógeno. En las personas con Síndrome de Down todos los cambios asociados con el proceso de envejecimiento se producen de forma prematura.

SOD-1. Es el encargado de la síntesis de la enzima superóxido dismutasa 1, la cual a su vez cumple la acción de canalizar radicales libres de oxígeno para la formación de peróxido de hidrógeno y este a su vez producirá más radicales de oxígeno lo cual llevara a una acción tóxica. La producción de radicales es neutralizada por la acción de otras enzimas como la glutatión peroxidasa, glutatión reductasa y mieloperoxidasa, pero cuando existe una sobreproducción de peróxido de hidrógeno por la sobreexpresión de SOD-1 se creara un exceso de radicales libres de oxígenos reactivos que producirán la peroxidación de lípidos de membrana hasta lesionar las estructuras celulares. (<http://www.genes> implicados en la trisomía 21).

Otros genes implicados en la aparición de trastornos asociados al SD son:

COL6A1. Colágeno IV alfa 1, expresado en tejido óseo y conectivo; quizá asociados con características faciales, corporales y está probada la actividad de COLA6A1 y COLA6A2 en tejido cardiaco fetal en ratón. También se demostró una propensión a problemas cardiacos asociados a alelos de COL6A1 en pacientes Down. Su expresión incrementada se relaciona con defectos cardíacos.

DSCR1. El gen DSCR1 codifica para una proteína que se denomina calcipresina 1, cuya función es inhibir la calcineurina, una proteína que tiene un papel importante en varias funciones en la célula, una de las cuales es la activación de varios factores de transcripción de genes en

distintos tejidos que se encuentran afectados en los pacientes con Síndrome de Down, como el cerebro, el corazón y el sistema inmune.

Esta proteína cuyo gen está en 21q22y se expresa exclusivamente en cerebro y corazón sugiriendo una influencia en retraso mental y propensión a enfermedades cardiovasculares.

La actividad de la calcineurina está fuertemente disminuida en el cerebro del Síndrome de Down. El resultado es el desequilibrio porque si la fosfatasa esta inhibida, se incrementará la actividad fosforilante de la quinasa DYRK1A, y con ello habrá una mayor fosforilación del NFAT y disminuirá su capacidad de mantenerse en el núcleo y no podrá ejercer su acción transcritora para la síntesis de proteínas.

Ese desequilibrio puede alterar gravemente los procesos de desarrollo en las células de ciertos órganos. En definitiva, el gen DSCR1 ayuda a o, sinergiza con el gen DYRK1 ya que consigue, por mecanismos distintos, el mismo efecto final: favorecer la fosforilación del NFAT. Si, como ocurre en la trisomía 21, hay una drástica reducción en la actividad transcripcional del NFAT. También se ha comprobado que la desregulación de la actividad de la calcineurina se acompaña de déficit cognitivo y conductual.

Los altos niveles de expresión del DSCR1 y del DYRK1 favorecen el desarrollo cardíaco anormal y de grandes vasos en pacientes con SD. Sus efectos inhibitorios combinados en la translocación nuclear del NFAT podrían suprimir la expresión del Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (FCEV) durante la vasculogenesis/cardiogénesis temprana. Numerosos estudios confirman que el desarrollo cardíaco y vascular normal depende de la estrecha regulación del FCEV. Anomalías en el corazón y grandes vasos han sido observadas en animales, asociadas con expresión aumentada de estos genes y con disminución del FCEV.

Además, la translocación del Factor Nuclear de Células T Activadas (FNTA) para la inducción del FCEV es un paso crítico en el desarrollo de las válvulas cardiacas.

ETS2. Su expresión incrementada puede ser causa de alteraciones músculo esqueléticas. Recientes estudios lo han asociado con una proliferación celular en el Síndrome de Down y una predisposición a leucemias.

CAF1A. La presencia incrementada de este gen puede interferir en la síntesis de ADN.

CBS. Su exceso puede causar alteraciones metabólicas y de los procesos de reparación del ADN.

DYRK. En el exceso de proteínas codificadas por este gen parece estar el origen de la discapacidad cognitiva.

CRYA1. Su sobreexpresión puede originar cataratas (opacidad precoz del cristalino).

GART. Gen localizado en 21q22.11. La proteína codificada por este gen es un polipéptido trifuncional. Contiene fosforiborilcinamida, formiltransferasa, fosforibosilglicinamida sintetasa, fosforibosilaminimidazol sintetasa, que se requiere para la biosíntesis de purina. Esta enzima es muy importante ya que ayuda a la síntesis de las purinas para el ADN. La separación de este gen da lugar a la codificación de dos variantes (isoformas).

IFNAR. Es un gen relacionado con la síntesis de Interferón, por lo que su exceso puede provocar alteraciones en el sistema inmunitario.

SYNJ1. Gen localizado en 21q22.2 mediar la recaptación o administración de vesículas sinápticas. Su rol en el fenotipo podría incluir desordenes mentales, incluyendo aquellos que involucran el reciclaje de serotonina. A su vez, se han descrito relaciones entre el retraso mental y este gen.

APP. Se caracteriza por el comienzo temprano de patrones neuropatológicos propios de la enfermedad de Alzheimer y del eventual inicio de la demencia. El APP es un fuerte candidato de gen dosis-sensible como contribuyente a este fenotipo, porque la proteólisis de la APP genera proteína β -amiloide ($A\beta$), el principal constituyente de las placas de amiloide en la enfermedad de Alzheimer, y tanto mutaciones, como duplicaciones del gen APP están asociados al inicio temprano de dicha enfermedad (E. Ibarra – Elola y col 2011).

SHOX. Este gen se localiza cerca de la zona terminal de los cromosomas X Y (región pseudoautosómica) codifica un factor de transcripción que se expresa en diversos tejidos.

Como se requieren dos copias activas para un crecimiento estatural normal no se produce la inactivación del X sobrante que tiene lugar en los clásicos genes ligados del cromosoma X.

Como se localiza en los cromosomas X Y, el defecto puede ser heredado de cualquiera de los padres. Su alteración causa el Síndrome de Leri-Weill con mayor frecuencia se debe a deleciones, siendo más raras las mutaciones puntuales. La deleción del gen SHOX puede causar patologías como (Síndrome de Kalman, hemopatías malignas, etc.) y existe riesgo de displasia de Langer en la desencadenación (E. Lana Elola y col 2011).

Así pues el gen SHOX se le implica en la talla baja de diversas entidades incluyendo el SD.

Cuadro Clínico.

El SD es la causa más frecuente de discapacidad cognitiva psíquica congénita. Representa el 25% de todos los casos de discapacidad cognitiva. Se trata de un síndrome genético más que de una enfermedad según el modelo clásico, y aunque sí se asocia con frecuencia a algunas enfermedades, la expresión fenotípica final es muy variada de unas personas a otras. Como rasgos comunes se pueden reseñar su fisionomía peculiar, una hipotonía muscular generalizada, un grado variable de discapacidad cognitiva y retardo en el crecimiento.

En cuanto al fenotipo han sido descritos más de 100 rasgos peculiares asociados al SD, pudiendo presentarse en un individuo un número muy variable de ellos. De hecho ninguno se considera constante o patognomónico aunque la evaluación conjunta de los que aparecen suele ser suficiente para el diagnóstico (Corretger, 2005).

Algunos de los rasgos más importantes son un perfil facial y occipital planos, braquicefalia (predominio del diámetro transversal de la cabeza), hendiduras palpebrales oblicuas, diastasis de rectos (laxitud de la musculatura abdominal), raíz nasal deprimida, pliegues epicánticos (pliegue de piel en el canto interno de los ojos), cuello corto y ancho con exceso de pliegue epidérmico nual, microdoncia, paladar ojival, clinodactilia del quinto dedo de las manos (crecimiento recurvado hacia el dedo anular), pliegue palmar único, y separación entre el primer

y segundo dedo del pie. Las enfermedades que se asocian con más frecuencia son las cardiopatías congénitas y enfermedades del tracto digestivo (celiaquía, atresia/estenosis esofágica o duodenal, colitis ulcerosa).

Los únicos rasgos presentes en todos los casos son la atonía muscular generalizada (falta de tono muscular adecuado, lo que dificulta el aprendizaje motriz) y la discapacidad cognitiva aunque en grados muy variables. Presentan, además, un riesgo superior al de la población en general para desarrollar enfermedades como leucemias (leucemia Mieloide Aguda), diabetes, hipotiroidismo, miopía o luxación atloaxoidea (inestabilidad de la articulación en las dos primeras vertebras, atlas y axis, secundaria a la hipotonía muscular y a la laxitud ligamentosa). Todo esto determina una media de esperanza de vida entre los 50 y 60 años, aunque este promedio se obtiene de una amplia horquilla interindividual (las malformaciones cardíacas graves o la leucemia, cuando aparecen, pueden ser causa de muerte prematura) (Corretger, 2005).

El grado de discapacidad intelectual también es muy variable, aunque se admite como hallazgo constante una discapacidad ligera o moderada. No existe relación alguna entre los rasgos externos y el desarrollo intelectual de la persona con SD (Tabla 2).

Tabla 2. Características Físicas y su Porcentaje de Aparición.

Características	Porcentaje de aparición	Características	Porcentaje de aparición
Discapacidad cognitiva	100%	Microdoncia total o parcial	60%
Retraso del crecimiento	100%	Puente nasal deprimido	60%
Dermatoglifos atípicos	90%	Clinodactilia del 5º dedo	52%
Diástasis de músculos abdominales	80%	Hernia umbilical	51%
Hiperlaxitud ligamentosa	80%	Cuello corto	50%
Hipotonía	80%	Manos cortas/braquidactilia	50%
Braquicefalia /región occipital plana	75%	Cardiopatía congénita	45%
Genitales hipotróficos	75%	Pliegue palmar transversal	45%
Hendidura palpebral	75%	Macroglosia	43%
Extremidades cortas	70%	Pliegue epicántico	42%
Paladar ojival	69%	Estrabismo	40%
Oreja redonda de implantación baja	60%	Manchas de Brushfield (iris)	35%

Enfermedades Asociadas Más Frecuentes.

Las personas con Síndrome de Down pueden presentar una serie de padecimientos médicos asociados, cuyo riesgo de aparición es más alto que el de la población en general. En su mayoría tiene solución si éstos son diagnosticados a tiempo y reciben tratamiento adecuado.

Enfermedades No Hematológicas Asociadas al Síndrome de Down.

Cardiopatías. Entre un 40 y un 50% de los recién nacidos con SD presentan una cardiopatía congénita, es decir, una patología del corazón presente en el momento del nacimiento, siendo estas las causa principal de mortalidad en niños con SD. Algunas de estas enfermedades sólo precisan vigilancia para comprobar que su evolución es adecuada, mientras que otras pueden necesitar tratamiento quirúrgico urgente.

Casi la mitad de ellas se corresponden con defectos del septo aurículo-ventricular (ausencia de cierre más o menos completa de la pared que separa aurículas y ventrículos).

Una tercera parte (en torno al 30% según las fuentes) son defectos de cierre del septo ventricular (pared que separa los ventrículos entre sí), y con menos frecuencia se encuentran otras enfermedades como ostium secundum, ductus arterioso persistente o tetralogía de Fallot. En general casi todos estos defectos provocan paso inapropiado de sangre desde las cavidades izquierdas del corazón a las derechas, aumentando la circulación pulmonar. La tetralogía de Fallot, en cambio, provoca un corto circuito inverso, por lo que disminuye el flujo sanguíneo pulmonar y aparece cianosis (color azulado por la deficiente oxigenación de la sangre), sobre todo en crisis de llanto o esfuerzos. Esta es una patología grave que precisa cirugía, habitualmente en el primer año de vida, para reparar los defectos (Freeman y col 1998).

Es frecuente que el examen clínico del recién nacido no ofrezca datos de sospecha por lo que pueden quedar sin diagnosticar en la etapa neonatal hasta un 50% de los recién nacidos con cardiopatía congénita. Por este motivo se recomienda la realización de una ecografía del corazón a todo recién nacido con SD. En la etapa de adolescencia o adulto joven pueden aparecer defectos en las válvulas cardíacas (Con mayor frecuencia, prolapso de la válvula mitral).

Los adultos con SD presentan, en cambio, menor riesgo de arterioesclerosis y unas cifras de tensión arterial inferiores a las de la población general, por lo que se consideran un grupo poblacional protegido frente a enfermedad coronaria (angina de pecho, infarto de miocardio).

Alteraciones Gastrointestinales. La frecuencia de aparición de anomalías o malformaciones digestivas asociadas al SD es muy superior a la esperada en la población general: En torno al 10% de las personas con SD presentan alguno de estos trastornos.

La lista de anomalías y su expresión clínica (gravedad con la que se presentan) es muy amplia y variable, pero las que presentan una mayor incidencia son la atresia esofágica (es un trastorno congénito caracterizado por una falta de continuidad en el trayecto del esófago, es decir, la porción superior del esófago termina abruptamente y no se continúa con la porción inferior del mismo) , la atresia o estenosis duodenal (la atresia ausencia o cierre completo y la estenosis obstrucción parcial debido al estrechamiento) duodenal son dos enfermedades digestivas, las malformaciones ano rectales, el megacolon agangliónico (Enfermedad de Hirschsprung)(es una enfermedad congénita consistente en la formación de un megacolon debido a que al existir una sección agangliónica donde la motilidad es inadecuada o no existente se produce entonces una obstrucción intestinal por encima de la sección agangliónica que dilata la luz colónica) y la celiaquía (Buchin y col 1986)

El riesgo de aparición en niños con SD es casi 30 veces superior al de la población general, y precisa tratamiento quirúrgico precoz para impedir aspiración de saliva y alimento a la vía aérea y permitir el tránsito adecuado de alimentos hasta el estómago. Puede deberse a una

compresión mecánica del páncreas por una anomalía en su desarrollo denominada "páncreas anular". Esta malformación (la atresia duodenal) aparece hasta en el 8% de los niños recién nacidos con SD (Buchin y col 1986).

El ano imperforado es la malformación ano rectal más frecuente en niños con SD: se ha descrito una incidencia del 2-3% (es decir, dos o tres de cada cien niños recién nacidos con SD lo presentan), mientras que su aparición en la población general se estima en torno a uno de cada 5.000. Su diagnóstico es clínico y su tratamiento quirúrgico. Otros trastornos relativamente frecuentes son el megacolon y la enfermedad celíaca (intolerancia digestiva al gluten), que aparece también con una frecuencia superior a la que se presenta en recién nacidos sin el síndrome (Corretger, 2005 ISBN 84 – 458 – 1504 – 0).

Trastornos Endocrinos. Las personas con SD de cualquier edad tienen un riesgo superior al promedio de padecer trastornos tiroideos. Casi la mitad presentan algún tipo de patología de tiroides durante su vida. Suele tratarse de hipotiroidismos leves adquiridos o autoinmunes que en muchos casos no precisan tratamiento, aunque cuando su gravedad lo requiere deben instaurarse lo más precozmente posible para no ver comprometido el potencial de desarrollo intelectual.

Trastornos de la Visión. Más de la mitad (60%) de las personas con SD presentan durante su vida algún trastorno de la visión susceptible de tratamiento o intervención. El astigmatismo, las cataratas congénitas o la miopía son las enfermedades más frecuentes. Dada la enorme importancia que la esfera visual supone para el aprendizaje de estos niños se recomiendan controles periódicos que corrijan de manera temprana cualquier déficit a este nivel.

Trastornos de la Audición. La particular disposición anatómica de la cara de las personas con SD determina la aparición frecuente de hipoacusias de transmisión (déficits auditivos por una mala transmisión de la onda sonora hasta los receptores cerebrales). Esto es debido a la presencia de enfermedades banales pero muy frecuentes como implantaciones de cerumen,

otitis serosas, colesteatomas o estenosis del conducto auditivo, lo que ocasiona la disminución de la agudeza auditiva hasta en el 80% de estos individuos.

Trastornos Odontoestomatológicos. Las personas con SD tienen una menor incidencia de caries, pero suelen presentar con frecuencia trastornos morfológicos por mal posiciones dentarias, agenesia (ausencia de formación de alguna pieza dentaria), o retraso en la erupción dentaria. Son necesarias revisiones periódicas para una corrección precoz de los trastornos más importantes o que comprometan la función masticatoria o fonatoria.

Enfermedades Hematológicas asociadas más Frecuentes.

Las personas con SD tienen una alta probabilidad de padecer enfermedades hematológicas, la incidencia de leucemias agudas es entre 10 y 20 veces mayor que la población en general. La mayor parte de las veces se presentan con características particulares y en ocasiones son causa de muerte. Los niños con SD tienen un mayor riesgo de padecer leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (LMA), Síndrome dismielopoyético (SDMP), y Síndrome mieloproliferativo transitorio neonatal (SMPT). Los casos relacionados de aplasia medular (AA) y SD han implicado que esta se incluya entre las entidades que predisponen a la Anemia Aplásica (Avent y col, 1995).

Destaca la entidad conocida como síndrome mieloproliferativo transitorio, que solo se observa en recién nacidos con trisomía 21 o un mosaicismo que la implique, este SMPT está asociado a mutaciones en el gen GATA, generalmente de carácter autolimitado, pero que, en aproximadamente, un 20% de pacientes evoluciona a leucemia aguda. Puede presentarse hasta en un 10 % de los recién nacidos (RN) con Síndrome de Down, resolviéndose espontáneamente en los primeros 3 meses de vida (M. Andrés y col. 2012).

La incidencia global de leucemia es muy superior a la de la población infantil en general. De entre ellas, la leucemia aguda megacarioblástica (LMA 7) presenta características especiales en

este grupo poblacional y suele tener buen pronóstico, con un tratamiento menos intenso que en otros niños sin trisomía. Las leucemias de estirpe linfoblástica, sin embargo, pueden tener un pronóstico peor que el de los niños sin alteración cromosómica constitucional (M. Andrés y col 2012).

Enfermedades Hematológicas Benignas.

Un aspecto menos descrito es el que concierne a la patología benigna, así como a las peculiaridades de las 3 líneas hematopoyéticas encontradas frecuentemente en el SD.

Llamadas así debido a que no son causa de muerte y que pueden llegar a remitir en las primeras semanas de vida.

Neutrofilia, trombocitopenia y policitemia. Se describen en el 80%, 66%, y 34%, respectivamente, de los recién nacidos con SD. En general se describen como anomalías leves, de curso benigno y con resolución espontánea en las primeras semanas de vida.

El aumento del volumen corpuscular medio (VCM) o macrocitosis es un fenómeno clásicamente descrito en niños y adultos con SD, que aparece de forma independiente a la patología cardíaca, muy prevalentemente por otra parte en esta población. Su etiología y significado clínico resultan todavía inciertos. A consecuencia de esta macrocitosis frecuente, afecciones como anemia ferropénica o talasemia entre otras, pueden pasar desapercibidas.

Microcitosis relativas en el SD deben ser valoradas cuidadosamente, ya que una deficiencia de hierro puede tener consecuencias no solo desde el punto de vista hematológico, sino que también a muchos otros niveles, especialmente en relación con la capacidad de aprendizaje y del comportamiento, así como con los fenómenos de mielinización y funcionamiento dopaminérgico (M. Andrés y col. 2012).

Por último, reseñar que el recuento leucocitario suele verse alterado en los niños con SD, especialmente en lo referido a linfocitos B. La reducción en su número respecto a la población

general ha sido señalada como causa de una mayor susceptibilidad a las infecciones en la infancia (Bruwier y Chantrain, 2012).

Anemia Aplástica. El término de anemia aplástica hace referencia a una anemia refractaria que se caracteriza por cifras de hematíes muy bajas, leucopenia y trombocitopenia; esta afección cursa generalmente con aplasia o hipoplasia de la médula ósea (Carl, 1990).

Por lo menos el 25% de los casos de anemias aplásicas medulares (AA) que ocurren en la infancia está condicionado genéticamente. De estas formas hereditarias la más conocida es la anemia de Fanconi, que evoluciona inexorablemente a AA en el 90% de los pacientes.

Las tasas de incidencia del SD y de la AA permiten suponer que de existir una relación directa entre ellos, el número de pacientes afectados debería ser mayor, por lo que en los casos descritos la relación puede ser causal (Crombet y Savarch, 1998).

Sin embargo, existen evidencias de que los pacientes con SD tienen una función medular muy sensible a la acción de algunos agentes.

Las alteraciones del cromosoma 21 que producen el SD llevan aparejado un alto riesgo de enfermedades clónales hematológicas con características particulares. La profundización de los conocimientos en este campo permitirá la aplicación de métodos de diagnóstico y tratamiento específicos para este grupo de pacientes (Bruwier, 2012).

Enfermedades Hematológicas Malignas.

Existen algunas enfermedades que se presentan con mayor frecuencia en personas con SD entre ellas se encuentran las Leucemias agudas, los Síndromes Mielodisplásicos y el Síndrome Mieloproliferativo Transitorio (SMPT) (Crombet y Svarch, 1998).

Estas enfermedades se verán con más detalle en el capítulo 2.

Diagnóstico del Síndrome de Down.

A partir de 1979 se dispone en los laboratorios de una prueba en sangre que permite establecer una sospecha diagnóstica para varios defectos congénitos (espina bífida, y otros defectos del tubo neural).

Esta prueba es la determinación de los valores de AFP (Alfa-feto proteína), que se encuentran aumentados en los embriones que presentan estos trastornos del desarrollo.

Varios años después se establece una relación estadística entre valores bajos de esta proteína y la aparición de trastornos cromosómicos en especial del SD. En años posteriores se descubrieron algunas asociaciones similares con otras sustancias en sangre materna. Hoy día es común la determinación de AFP, estriol y HCG (Gonadotropina coriónica humana) para determinar el riesgo de aparición del SD. A esto se le llama "triple prueba". Algunos laboratorios incluyen la determinación de inhibina (cuádruple prueba).

Los valores de estas sustancias en sangre, así como datos acerca de la edad materna y los antecedentes personales y familiares permiten calcular el riesgo de aparición de SD, pero no suponen un diagnóstico de certeza.

Determinadas mediciones que se realizan durante las ecografías (longitud del fémur, grosor del pliegue nucal, y otras) también aportan información para el cálculo de ese riesgo, pero tampoco permiten establecer el diagnóstico definitivo.

Para detectar la anomalía cromosómica durante el período prenatal de forma inequívoca se emplean técnicas de conteo cromosómico, por lo que es necesario disponer de alguna célula fetal. El acceso al material celular embrionario puede suponer un cierto riesgo, tanto para la madre como para el feto, por lo que su indicación se circunscribe a aquellos embarazos en los que se haya detectado un riesgo de aparición de la trisomía superior al de la población general (triple prueba positiva, edad materna superior a 35 años o paterna superior a 50, antecedentes familiares o personales de SD, o progenitores portadores de una traslocación equilibrada u otras alteraciones cromosómicas).

La técnica más frecuente utilizada para la obtención de material genético fetal es la Amniocentesis. Esta técnica se empezó a generalizar en la década de los 60, y consiste en la punción eco guiada de la cavidad amniótica por vía abdominal. Se consigue así una muestra de líquido amniótico, de donde es posible obtener células fetales para su estudio. Debe realizarse preferentemente entre las semanas 14 a 17 del embarazo. Es una técnica relativamente inocua y poco molesta pero comporta un riesgo del 1-2% de aborto, lesión fetal, o infección materna.

A mediados de los 80 se comenzó a usar otra técnica, denominada Biopsia de vellosidades coriónicas: se obtiene un fragmento de material placentario por vía vaginal o a través del abdomen, normalmente entre las semanas 8 y 11 del embarazo. Esta técnica se puede realizar antes de que exista la suficiente cantidad de líquido amniótico necesaria para que se pueda llevar a cabo la amniocentesis, y el estudio cromosómico es más rápido pues no se necesita el cultivo celular para obtener una muestra suficientemente grande. Presenta un riesgo para la madre y el feto similar al de la amniocentesis.

Tratamiento del Síndrome de Down.

La mejoría en los tratamientos de las enfermedades asociadas al SD ha aumentado la esperanza de vida de estas personas, desde los 14 años hace unas décadas, hasta casi la normalidad (60 años, en países desarrollados) en la actualidad. A lo largo de los últimos 150 años se han postulado diferentes tratamientos empíricos (hormona tiroidea, hormona del crecimiento, ácido glutámico, dimetilsulfóxido, complejos vitamínicos y minerales, 5-Hidroxitriptófano o piracetam) sin que ninguno haya demostrado en estudios longitudinales a doble ciego que su administración provoque ningún efecto positivo significativo en el desarrollo motor, social, intelectual o de expresión verbal de las personas con SD. No existe hasta la fecha ningún tratamiento farmacológico eficaz para el SD, aunque los estudios puestos en marcha con la secuenciación del genoma humano permiten augurar una posible vía de actuación (enzimática o genética), eso sí, en un futuro algo lejano (Arranz, 2002).

Los únicos tratamientos que han demostrado una influencia significativa en el desarrollo de los niños con SD son los programas de Atención Temprana, orientados a la estimulación precoz del sistema nervioso central durante los seis primeros años de vida.

Especialmente durante los dos primeros años el SNC presenta un grado de plasticidad muy alto lo que resulta útil para potenciar mecanismos de aprendizaje y de comportamiento adaptativo. Los individuos con grandes dificultades para el aprendizaje a menudo han sido internados en instituciones, pero se ha comprobado que deben vivir en su domicilio, donde desarrollan de forma más completa todo su potencial. La adaptación curricular permite en muchos casos una integración normalizada en colegios habituales, aunque deben tenerse en cuenta sus necesidades educativas especiales (Siegfried, 2002).

La edad mental que pueden alcanzar está todavía por descubrir, y depende directamente del ambiente educativo y social en el que se desarrollan. Cuando este es demasiado protector, los chicos y chicas tienden (al igual que ocurriría en una persona sin SD) a dejarse llevar, descubriendo escasamente sus potencialidades. Los contextos estimulantes ayudan a que se

generen conductas de superación que impulsan el desarrollo de la inteligencia. Como consecuencia, es imposible determinar los trabajos y desempeños que pueden conseguir durante la vida adulta. Potenciar sus iniciativas y romper con los planteamientos estáticos que históricamente les han perseguido son compromisos sociales ineludibles que las sociedades actuales deben atender.

Atención Temprana del Síndrome de Down.

Todos los niños precisan de estímulos para el correcto desarrollo de sus capacidades motrices, cognitivas, emocionales y adaptativas. Los niños con SD no son una excepción, aunque sus procesos de percepción y adquisición de conocimientos son algo diferentes a los del resto de la población: Las capacidades visuales de los niños con SD son, por ejemplo, superiores a las auditivas, y su capacidad comprensiva es superior a la de expresión, por lo que su lenguaje es escaso y aparece con cierto retraso, aunque compensan sus deficiencias verbales con aptitudes más desarrolladas en lenguaje no verbal, como el contacto visual, la sonrisa social o el empleo de señas para hacerse entender. La atonía muscular determina también diferencias en el desarrollo de la habilidad de caminar, o en la motricidad fina.

Todos esos aspectos deben ser contemplados en programas específicos de atención temprana (durante los primeros seis años de vida) para estimular al máximo los mecanismos adaptativos y de aprendizaje más apropiados. Intentar enseñar a leer a un niño con SD utilizando métodos convencionales, por ejemplo, puede convertirse en una tarea muy difícil, si no se tiene en cuenta su superior capacidad visual. Hoy día existen métodos gráficos (a partir de tarjetas, o fichas, que asocian imagen y palabra) que están consiguiendo resultados muy superiores al clásico encadenado de letras en estos niños. Además el objetivo de estos programas no es tan sólo la adquisición de habilidades, sino que estas se alcancen mucho antes, permitiendo continuar con programas educativos que integren al máximo a la persona con SD en entornos normalizados (Candell, 1991).

Pronóstico del Síndrome de Down.

Se desconocen todavía los mecanismos que provocan la discapacidad en las personas con SD, aunque la secuenciación del genoma humano y diversos estudios llevados a cabo en sujetos con traslocaciones parciales están empezando a servir para descubrir los genes responsables del cuadro. Estos mapas fenotípicos también se han comparado con algunos casos de monosomía 21 (cuadro de ausencia de uno de los dos cromosomas del par 21, la situación contraria al SD) obteniéndose así mapas de rasgos asociados al exceso o defecto de dosis cromosómica (Epstein, 2000).

En las próximas décadas todo este conocimiento sobre el funcionamiento y expresión de los genes permitirá, con seguridad, establecer nuevas estrategias terapéuticas capaces de revertir los trastornos cognitivos asociados al síndrome de Down, y muchos de sus problemas asociados.

En 1981 se diseñó el primer Programa de Salud específico para personas con SD, pero el más ampliamente aceptado y difundido en la comunidad científica es el diseñado por el Down Syndrome Medical Interesting group (DSMIG). En estos programas de salud se contemplan las actuaciones preventivas mínimas para un adecuado diagnóstico precoz y seguimiento de las enfermedades o complicaciones que se pueden presentar, mejorando significativamente el pronóstico de estas personas. Por otra parte los programas, cada vez más extendidos, de estimulación precoz, y el cambio progresivo de mentalidad que la sociedad está experimentando con respecto a la discapacidad intelectual son los principales motivos de la gran transformación que está viviendo en torno a las personas con SD (Cohen, 1999).

Hace apenas unas décadas estas personas eran apartadas de la sociedad en instituciones, o escondidas por sus progenitores, basándose en un falso complejo de culpa. A pesar del enorme esfuerzo que aún queda pendiente hoy podemos comprobar cómo un entorno basado en la aceptación, en la adaptación de los métodos de aprendizaje y en la virtud de la diversidad

está dotando a las personas con SD de la autonomía suficiente como para trabajar, vivir en pareja o desarrollar habilidades artísticas impensables hace muy poco tiempo (Siegfried, 2002).

ENFERMEDADES HEMATOLOGICAS MALIGNAS MÁS FRECUENTES EN PERSONAS CON SINDROME DE DOWN.

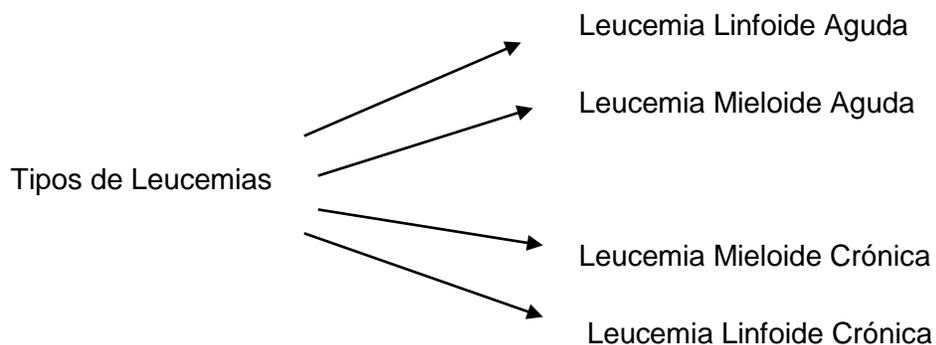
Las personas con Síndrome de Down tienen una probabilidad mayor de padecer enfermedades hematológicas el riesgo es entre 10 y 20 veces mayor que la de la población en general. La mayor parte de las veces se presenta con características particulares y en ocasiones son causa de muerte.

Algunas de estas enfermedades son Leucemia Linfocítica Aguda (LLA), Leucemia Mieloide Aguda (LMA), Síndrome Dismielopoyético (SDMP) y Síndrome Mieloproliferativo Transitorio (SMPT) (Crombet y Svarch, 1998).

Leucemias.

La leucemia representa un grupo de enfermedades malignas de médula ósea (cáncer hematológico) que provoca un aumento incontrolado de leucocitos (glóbulos blancos); mayormente las leucemias son trastornos genéticos o adquiridos.

Las leucemias se dividen en dos grandes tipos y en ellas se encuentran las: leucemias agudas y las leucemias crónicas y posteriormente estas presentan subtipos. ([http://www.leucemia – salud – blogspot.mx](http://www.leucemia-salud.blogspot.mx)).



Las Leucemias Agudas (LA).

Las Leucemias Agudas son cuadros anatomoclínicos de etiología desconocida, caracterizados por la proliferación incontrolada de células sanguíneas inmaduras, las cuales invaden la médula ósea (dando lugar a una insuficiencia medular), sangre periférica y otros órganos. Lo que define a las leucemias no es únicamente el incremento de células atípicas que escapan a los mecanismos normales de regulación de la hematopoyesis, sino también el fracaso de la función de la médula ósea normal (A. Molinés, 2001).

La palabra leucemia significa "sangre blanca" y el término "aguda" se conserva en la actualidad por razones históricas. Un término más adecuado que el de leucemia "aguda" sería el de leucemia de "blastos", dado que en estos trastornos el tipo predominante de célula maligna proliferante es una célula inmadura poco diferenciada conocida como "blasto". En la actualidad los avances en el tratamiento de las leucemias agudas han permitido que se curen casi todos los niños y aproximadamente un tercio de los adultos con Leucemia Aguda Linfoblástica.

En el caso de las Leucemias Agudas Mieloblásticas, los avances terapéuticos han sido menos notables y las cifras de curación para niños y adultos oscilan en torno a 25 y 15% respectivamente.

Las leucemias Agudas se clasifican globalmente en dos tipos: linfoblásticas y mieloblásticas. Esta clasificación atiende al tipo de línea celular donde se localiza la proliferación (A. Molinés, 2001).

Existen dos esquemas que se utilizan más comúnmente para clasificar las leucemias estos son el antiguo sistema FAB (franco-anglo-estadounidense) y el sistema OMS (organización mundial de la salud), este sistema intenta ser más útil que la FAB desde el punto de vista clínico. Su objetivo es dar más información significativa relacionada con el pronóstico de la

leucemia. Cada una de las categorías de la OMS contiene numerosas subcategorías descriptivas de gran interés para el hematopatólogo y para el oncólogo (<http://www.apuntes de medicina award space.com/leucemias clasififación.htm>).

Leucemia Linfoide Aguda (LLA).

La leucemia linfoide aguda, leucemia linfática aguda o leucemia linfoblástica aguda (LLA) comprende un grupo de neoplasias malignas que afectan a los precursores (blastos) de la serie linfoide en la médula ósea (http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=344).

La mayoría son tumores de células progenitoras pre-B aunque ocasionalmente se manifiestan LLA de células pre-T. La LLA ocurre con gran frecuencia en la primera década de vida, aumentando de nuevo el riesgo en la edad madura (<http://www.leukemia - lymphoma.org/all - mat - detail/adapt? Item - id = 6057 & sort - order = 58 cat - id = 1>).

La LLA se presenta cuando el cuerpo produce un gran número de glóbulos blancos inmaduros, llamados linfoblastos. Las células cancerosas rápidamente se multiplican y reemplazan las células normales en la médula ósea, el tejido blando en el centro de los huesos que ayuda a formar las células sanguíneas. La LLA impide que se formen células sanguíneas saludables. Se pueden presentar síntomas potencialmente mortales.

Este tipo de leucemia generalmente afecta a los niños entre los 3 y los 7 años de edad y es la leucemia aguda más común en la infancia. Sin embargo, el cáncer también se puede presentar en adultos.

La mayoría de las veces, no hay una causa obvia; sin embargo, lo siguiente puede jugar un papel en el desarrollo de la leucemia en general:

- Ciertos problemas cromosómicos.
- Exposición a la radiación, incluso los rayos x, antes de nacer.
- Tratamiento pasado con fármacos quimioterapéuticos.
- Recibir un trasplante de médula ósea.
- Toxinas como el benceno.

Lo siguiente aumenta el riesgo de padecer leucemia linfocítica aguda:

- Síndrome de Down u otros trastornos genéticos.
- Tener un hermano o hermana que haya padecido la enfermedad puede ser un indicio de predisposición genética.

La leucemia aguda es una enfermedad grave y agresiva que se caracteriza por un comienzo rápido y un curso terminal muy breve si no se trata ([http://www.leukemia-lymphoma.org/all-mat-detail/adapt? Item – id = 6057 & sort – order = 58 cat – id = 1](http://www.leukemia-lymphoma.org/all-mat-detail/adapt?Item-id=6057&sort-order=58cat-id=1)).

En la leucemia aguda, las células leucémicas o blásticas tienen un funcionamiento anormal y se acumulan en la sangre periférica, la médula ósea, el sistema retículo endotelial (SER) y el sistema nervioso central (SNC) (Hospital Universitario San Vicente. 2001. Estudio citogenético en niños. IATREIA, vol. 15 No. 4.).

Alguno de los síntomas son los siguientes:

- El que los linfocitos estén incapacitados para ejercer sus funciones, predispone al paciente a las infecciones (<http://www.abrale.org.brdoencas/leucemia/lla.php>).
- La sobrepoblación linfoblástica en la médula ósea deja poco espacio físico para la producción de otras líneas celulares, por lo que es frecuente ver anemia (disminución de los hematíes) y trombopenia (disminución de las plaquetas), que causan hemorragias (<http://www.cancer.gov/español/pdq/tratamiento> leucemia-linfoblastica-adultos/patient).

La etiología exacta de la LLA se desconoce, aunque se cree que la radiación, los químicos, los medicamentos, los virus y las anomalías genéticas son posibles factores. Se considera que existe una correlación causa efecto entre el virus de la leucemia de células T humanas (HTLV 1) y el linfoma/ las leucemias de células T, pero esto no se ha comprobado.

La LLA tiene una distribución bimodal. El primer punto máximo se presenta antes de los cinco años y el segundo después de los 60, luego de haber permanecido estable desde los 20 años.

Algunas características clínicas iniciales más comunes son ocasionadas por la anemia, la neutropenia y la trombocitopenia secundarias a la expansión rápida de la población de células leucémicas. Estos síntomas son: malestar, fatiga, dolor óseo, hemorragia, equimosis y fiebre. El dolor, en especial en los niños, se debe al aumento de blastos en la médula ósea. La afección del SNC se presenta en el 10% de los pacientes.

Es necesario clasificar las leucemias en el momento del diagnóstico para determinar el pronóstico y seleccionar terapia.

Clasificación FAB de la leucemia linfoide aguda.

La línea celular a las que afecta esta leucemia es a la línea linfoide encontrándose tanto a las células B como células T.

Por ello, las LLA se clasifican de acuerdo al tipo de linfocito que afecta:

- Leucemia Linfoblástica Aguda de célula precursora B (L1).
- Leucemia Linfoblástica Aguda de célula precursora T (L2).
- Leucemia Linfoblástica Aguda de célula B tipo Burkitt (L3).

Morfología, Características Citoquímicas y Bastones de Auer.

Leucemia Linfoide Aguda L1

Linfoblastos pequeños.

Poseen poco citoplasma y cromatina condensada.

Cromatina nuclear fina o en grumos.

Forma nuclear regular.

Nucléolo indistinguible.

Cantidad de citoplasma escaso.

Basofilia citoplasmática leve.

Vacuolas citoplasmáticas ausentes.

Bastones de Auer negativo.

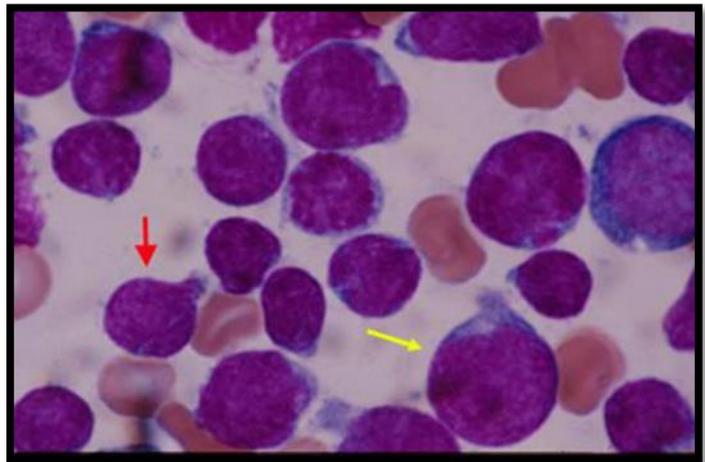


Fig. 4 Leucemia Linfoide Aguda L1

Fuente: Apuntes de medicina awardspace.com

Leucemia Linfoide Aguda L2.

Linfoblastos grandes.

Cromatina nuclear fina.

Forma nuclear irregular, puede tener hendiduras o plicaturas.

Uno o más nucléolos por célula grande.

Cantidad de citoplasma leve.

Vacuolas citoplasmáticas ausentes.

Basofilia citoplasmática leve.

Bastones de Auer negativo.

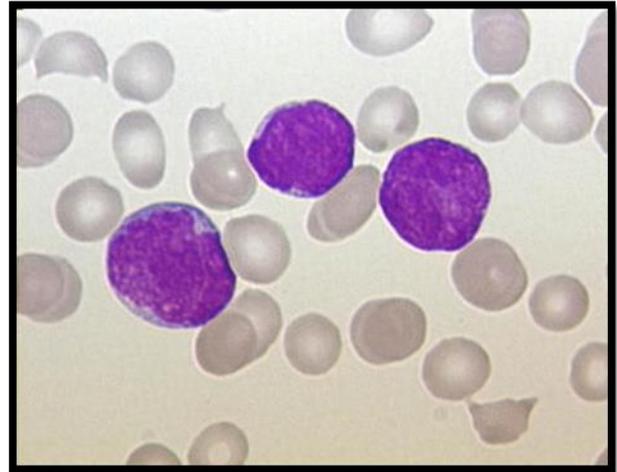


Fig. 5 Leucemia Linfoide Aguda L2

Fuente: Apuntes de medicina awardspace.com

Leucemia Linfoide Aguda L3.

Blastos de tamaño intermedio.

Cromatina fina.

Forma nuclear regular, oval a redondo.

Uno o más nucléolos por célula, de grande a prominente.

Cantidad de citoplasma moderadamente abundante.

Basofilia citoplasmática prominente.

Vacuolas citoplasmáticas presentes.

Bastones de Auer negativo.

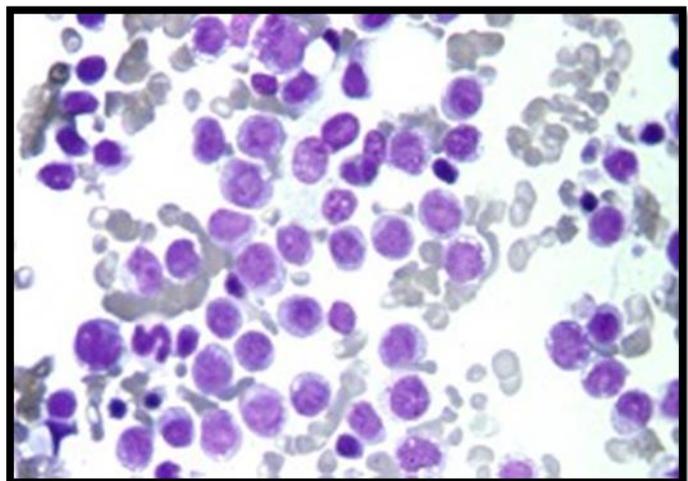


Fig. 6 Leucemia Linfoide Aguda L3

Fuente: Apuntes de medicina awardspace.com

Clasificación OMS de las Leucemias Linfoides Agudas.

- Leucemia Linfoblástica de precursores: células B y T.
- Linfomas de células B:
 - Linfoma de Burkitt.

Casi el 75% de los adultos tratados para la LLA logran una remisión completa (RC) y del 20% al 40% se curan. En los niños, el 90% logran una remisión completa (RC) y entre el 60% y el 85% se curan.

Las diferencias en las respuestas de adultos y niños se deben a las variaciones en la biología de la enfermedad. Por lo general, los indicadores para el pronóstico de los adultos con LLA son desfavorables, por ello su respuesta es distinta a la que se observa en la población infantil.

Los bebés menores de un año y los niños mayores de diez tienen un pronóstico peor que los que tienen entre uno y nueve años. Los adultos tienen un resultado menos favorable que los pequeños y el peor pronóstico es para los mayores de 60 años.

Los varones ya sean adultos o niños, tienen una tasa de supervivencia menor a largo plazo. Las recidivas testiculares pueden ser las responsables de la disminución de la supervivencia en los niños con LLA (http://es.wikipedia.org/wiki/leucemia_linfoide_aguda).

Leucemia Mieloide Aguda (LMA).

La Leucemia Mieloide Aguda, también conocida como Leucemia Mielocítica Aguda, es un tipo de cáncer que afecta a las células de la línea mieloide leucocitaria, caracterizado por la rápida proliferación de células anormales que se acumulan en la médula ósea e interfieren en la producción de glóbulos rojos normales. La LMA es el tipo de leucemia aguda más común en adultos y su incidencia aumenta con la edad (Fadoo y Mushtaq, 2012).

Aunque la LMA es una enfermedad relativamente rara a nivel global, es responsable de aproximadamente el 1.2% de las muertes por cáncer en los Estados Unidos, y se espera un aumento de su incidencia a medida que la población envejezca (Jenal y col, 2012).

Los síntomas de la LMA son causados por la invasión de la médula ósea normal, que va siendo reemplazada poco a poco por células leucémicas, lo que conlleva un descenso de glóbulos rojos, plaquetas y leucocitos normales. Los principales síntomas incluyen fatiga, dificultad para respirar, aparición de hematomas, dificultades en la coagulación y un aumento del riesgo de infección. Al igual que las demás leucemias agudas, la LMA progresa rápidamente y puede ser fatal en semanas o meses si no es adecuadamente tratada. La causa principal, recientemente descubierta por científicos australianos, es la mutación del gen GATA2, que predispone a padecer la LMA.

Los avances en la comprensión de la LMA progresaban con el desarrollo de las nuevas tecnologías.

En 1877, Paul Ehrlich desarrolló una serie de técnicas de tinción de células sanguíneas que le permitieron describir a detalle y diferenciar los glóbulos blancos normales y anormales. Wilhelm Ebstein introdujo el término "leucemia aguda" en 1889 para diferenciar las leucemias progresivas de las leucemias crónicas (Ebsteín, 1889).

El término "mieloide" fue acuñado por Neuman en 1869, tras ser el primero en determinar que los glóbulos blancos provenían de la médula ósea y no del bazo. Fue Mosler quien, 10 años después (1879), describía por primera vez una técnica para examinar la médula ósea y diagnosticar la leucemia. Finalmente, en el año 1900, Naegli caracterizó los mieloblastos, que pertenecen a la estirpe celular afectada en la LMA, y dividió los tipos de leucemia en mieloides y linfoides, según la estirpe celular sanguínea que se viera afectada (Naegli, 1900).

Clasificación FAB de la Leucemia Mieloide Aguda.

La clasificación FAB divide la LMA en 8 subtipos, desde M0 al M7, basándose en el tipo de células leucémicas que aparecen y en su grado de madurez (Tabla 4). Esto se lleva a cabo mediante un examen de la apariencia de las células leucémicas al microscopio óptico o mediante técnicas citogenéticas, con el fin de caracterizar las posibles anomalías cromosómicas. Los subtipos de LMA han mostrado diferencias en el pronóstico y en la respuesta a terapia. Aunque la FAB sigue siendo ampliamente utilizado (<http://www.leucemia – salud – blogspot.mx>).

Tabla 3. Subtipos de las Leucemias Mieloides Agudas según la FAB.

LMA – M0	Mieloblástica Mínimamente Diferenciada
LMA – M1	Mieloblástica Sin Maduración
LMA – M2	Mieloblástica Con Maduración
LMA – M3	Promielocítica
LMA – M4	Mielomonocítica
LMA – M5	Monocítica
LMA – M6	Eritroleucemia
LMA – M7	Megacariocítica

Morfología, Características Citoquímicas y Bastones de Auer.

LMA M0. Mieloblástica Mínimamente Diferenciada.

Blastos de mediano tamaño.

Cromatina dispersa.

Posee un núcleo redondo.

Citoplasma a granular con Basofilia variable.

Presenta estructura linfoblástica.

Posee de uno a dos nucléolos.

Núcleo ligeramente dentado.

Bastones de Auer negativo.

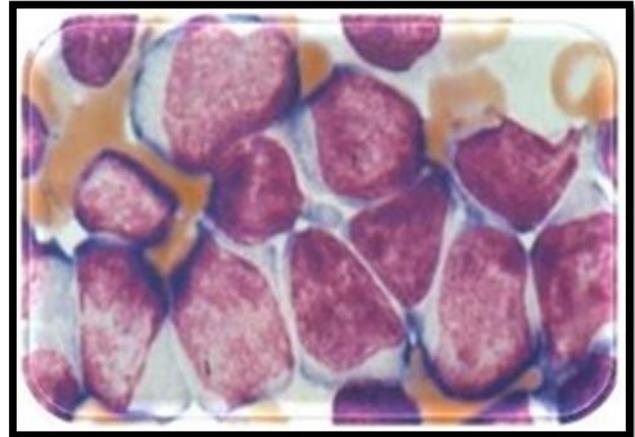


Fig. 7 LMA M0

Fuente: Apuntes de medicina awardspace.com

LMA M1. Mieloblástica Sin Maduración.

Mieloblastos a granulares o con escasos gránulos.

Poseen coloración azurofílica.

Poseen gránulos azurofílicos.

Bastones de Auer positivos y negativos.

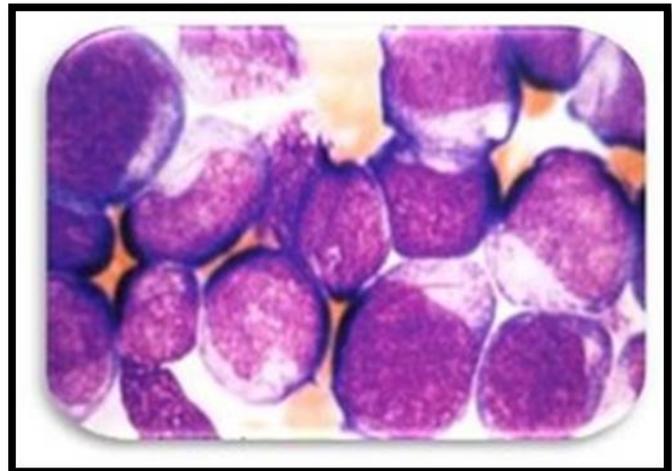


Fig. 8 LMA M1

Fuente: Apuntes de Medicina awardspace.com

LMA M2. Mieloblástica Con Maduración.

Presencia de blastos con maduración granulocítica.

Citoplasma y gránulos visibles.

Bastones de Auer negativos y positivos.

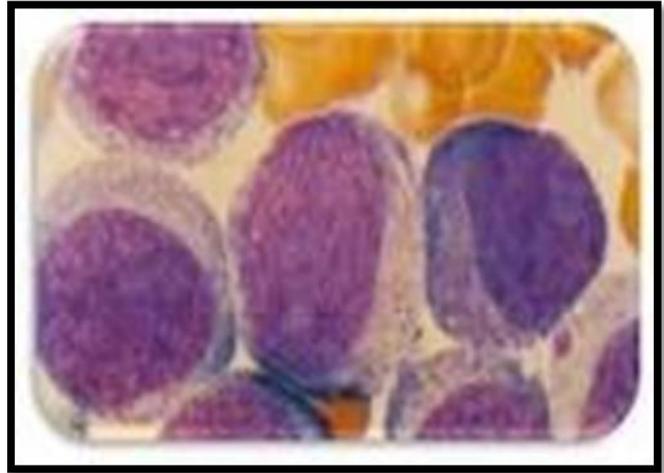


Fig. 9 LMA M2

Fuente: Apuntes de Medicina awardspace.com

LMA M3. Promielocítica.

Promielocitos hipergranulares.

Gránulos azurifílicos.

Núcleo reniforme.

Citoplasma denso.

Bastones de Auer muy positivo.

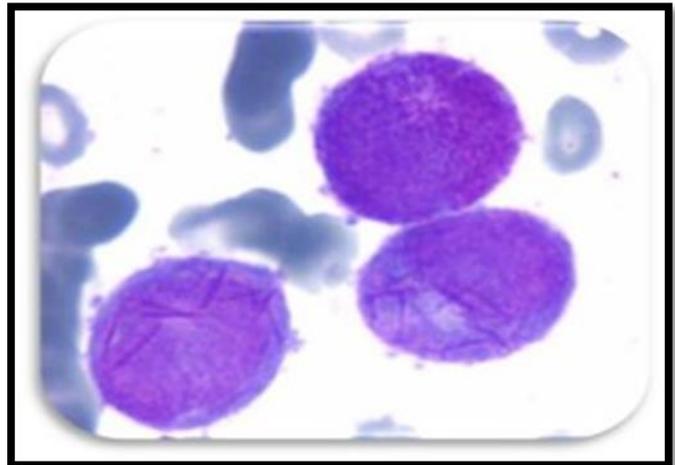


Fig. 10 LMA M3

Fuente: Apuntes de Medicina awardspace.com

LMA M4. Mielomonocítica.

Son monocitos y promonocitos.

Son indistinguibles.

Presencia de actividad esterasa no específica.

No poseen citoplasma.

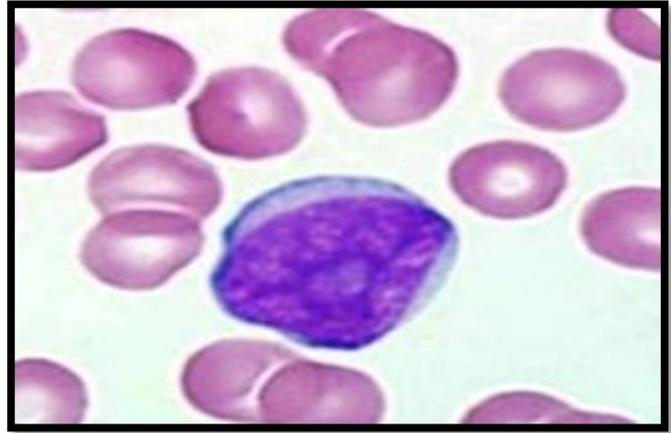


Fig. 11 LMA M4

Fuente: Apuntes de Medicina awardspace.com

LMA M5. Monocítica.

Monoblastos: Grandes.

Citoplasma abundante basofílico.

Gránulos azurifílicos y vacuolas.

Cromatina laxa.

Promonocitos: Núcleo más irregular bilobulado.

Citoplasma generalmente basofílico.

Gránulos grandes azurofílicos.

Bastones de Aüer negativo.

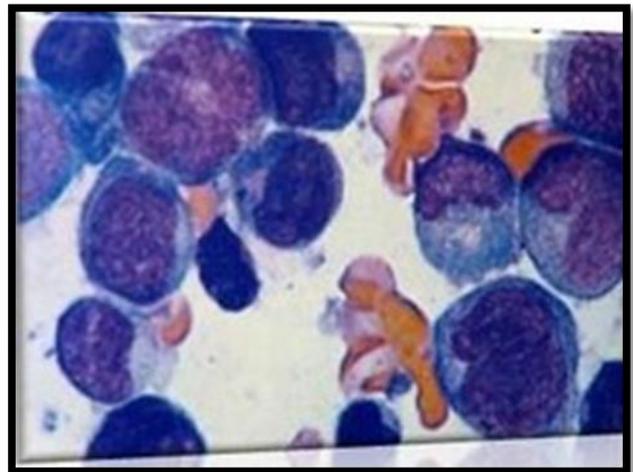


Fig.12 LMA M5

Fuente: Apuntes de Medicina awarspace.com

LMA M6. Eritroleucemia.

Células inmaduras exclusivamente en línea eritroide.

Los eritrocitos se encuentran en todos los estadios con tendencia de inmadurez.

Formaciones gigantes con características megaloblásticas.

Eritroblasto con núcleos extraños y múltiples y lobulados.

Presencia de uno o más fragmentos

Nucleares.

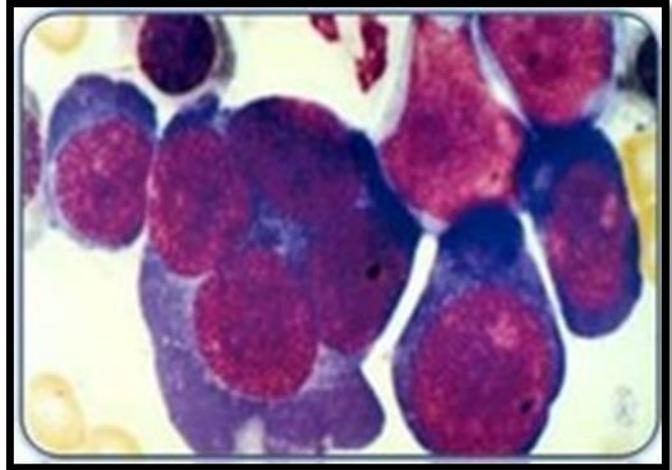


Fig. 13 LMA M6

Fuente: Apuntes de Medicina awardspace.com

LMA M7. Megacariocítica.

Blastos medianos a gran tamaño.

Núcleo redondo y dentado.

Blastos medianos de 1 a 3 nucléolos.

Citoplasma disperso.

Basofílico.

Pseudópodos prominentes.

Bastones de Aürer negativo.

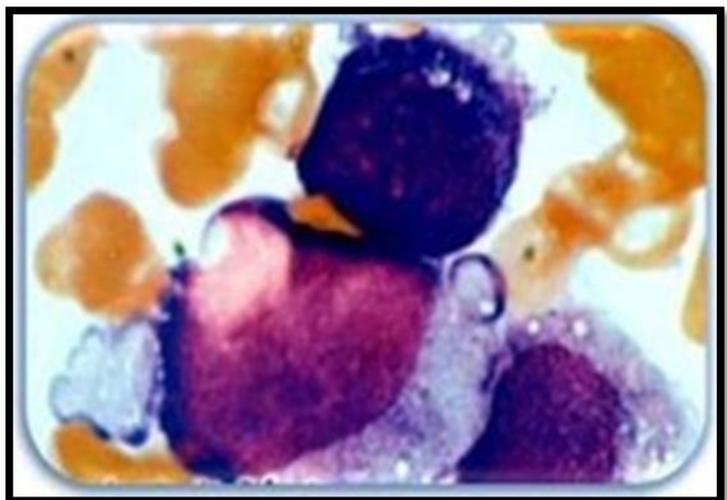


Fig. 14 LMA M7

Fuente: Apuntes de Medicina awardspace.com

Clasificación OMS de las Leucemias Mieloides Agudas.

La clasificación de la OMS intenta ser más útil que la FAB desde el punto de vista clínico. Su objetivo es dar más información significativa relacionada con el pronóstico de la LMA. Cada una de las categorías de la OMS contiene numerosas sub categorías descriptivas de gran interés para el hematopatólogo y para el oncólogo. Sin embargo, la mayor parte de la información clínicamente significativa se encuentra categorizada en uno de los cinco subtipos listado a continuación (Vardiman y col. 2002).

Los cinco subtipos de la LMA según la OMS son:

- Leucemia Mieloide aguda con anomalías genéticas características: Incluyen aquellas LMA con translocaciones entre los cromosomas 8 y 21[t (8; 21)], inversiones en el cromosoma 16[inv. (16)] o translocaciones entre los cromosomas 15 y 17 [t (15; 17)]. Los pacientes con este tipo de LMA generalmente presentan una elevada tasa de remisión y un mejor pronóstico comparado con otros tipos de LMA.
- Leucemia Mieloide Aguda con displasia multilineaje: esta categoría incluye a los pacientes que han sufrido previamente un síndrome mielodisplásico (SMD) o mieloproliferativo (SMP) y este ha derivado en una LMA. Este tipo de LMA tiene una mayor incidencia en pacientes de edad avanzada y suele presentar un peor pronóstico.
- Leucemia Mieloide Aguda sin clasificar: Incluye subtipos de LMA que no pueden ser incluidos en ninguna de las categorías anteriores.
- Leucemias Agudas de linaje ambiguo: En este tipo de leucemia (también conocido como fenotipo mixto o leucemia aguda bifenotípica) las células leucémicas no pueden ser clasificadas como mieloides o linfoides, o bien ambos tipos de células están presentes.

La mayor parte de los síntomas de la LMA son debidos al incremento de leucocitos cancerosos que se desplazan a las células normales e interfieren en la producción de glóbulos rojos normales de la médula ósea.

Los pacientes con LMA con frecuencia presentan varios síntomas generalizados. Estos pueden incluir pérdida de peso, cansancio inusual, fiebre y pérdida del apetito. Por supuesto que estos no son específicos para la leucemia mieloide aguda y son causados con más frecuencia por algo relacionado con el cáncer.

Se puede presentar la anemia, (esto ocasiona dificultad para respirar, cansancio excesivo y color "pálido" en la piel) (http://es.wikipedia.org/wiki/leucemia_mieloide_aguda).

La LMA es un tipo relativamente poco frecuente. Su incidencia en Estados Unidos se ha mantenido estable, en torno a 10,500 casos nuevos por año, desde 1995 hasta 2005. La LMA es la responsable del 1.2% de las muertes producidas por cáncer (Jenal y col. 2002).

La incidencia de la LMA aumenta con la edad, estando en 63 años la edad media a la que se diagnóstica. El 90% de las leucemias agudas en adultos son del tipo LMA y solo se producen en niños excepcionalmente. La tasa de LMA asociada a un tratamiento previo de quimioterapia está aumentando, siendo actualmente la causante del 10% al 20% de todos los casos de LMA. La incidencia es ligeramente mayor en hombres que en mujeres (Greenlee et al, 2001).

Se han identificado una serie de factores de riesgo para la aparición y desarrollo de la LMA:

- Ciertos desordenes relacionados con los precursores de las células sanguíneas, tales como el SMD o el SMP, pueden terminar desencadenando una LMA. El mayor o menor riesgo dependerá del tipo de la severidad del síndrome (Sanz y Sanz, 1989).
- La exposición frecuente a quimioterapia anticancerígena, en particular la exposición a agentes alquilantes, puede aumentar el riesgo a sufrir una LMA(Thiman y col 1993).

- La exposición a radiación ionizante también aumenta el riesgo de desarrollar LMA. Esto se ha podido corroborar en diversas ocasiones (Bizcoreto y col, 1996).
- El benceno y otros compuestos orgánicos aromáticos han demostrado su capacidad carcinogénica in vitro (Linnet, 1985).
- Ciertas enfermedades congénitas pueden aumentar el riesgo de desarrollar algún tipo de leucemia. El caso más común es el Síndrome de Down, cuyo riesgo de desarrollar LMA se ve incrementado en unas 10 – 18 veces respecto de un individuo normal (Evans y Steward, 1972).

Síndromes Mielodisplásicos (SMD).

Bajo la denominación Síndromes Mielodisplásicos (o SMD) se incluyen una serie de enfermedades que tienen como característica común que las células madre de la médula ósea, encargadas de fabricar todas las células de la sangre, tienen un defecto que les hace producir células anómalas, incapaces de realizar sus funciones habituales, y en menor cantidad de lo normal.

La alteración puede afectar a una, dos o las tres líneas celulares derivadas de la célula madre (glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas) y evolucionar al cabo de los años hacia una leucemia aguda (leucemia aguda postmielodisplásica).

En ocasiones los SMD son consecuencia de una anomalía genética previa, como ocurre en la Anemia de Fanconi. En otras, se trata de un trastorno adquirido secundario a un tratamiento con radioterapia o quimioterapia, o a la exposición prolongada al benceno, pesticidas o insecticidas. En la mayoría de los casos, no es posible hallar una causa que lo justifique.

La incidencia de los SMD aumenta con la edad, siendo la media de edad de aparición de 70 años y tan sólo el 10% de los pacientes tienen menos de 50 años. Es más común entre los hombres que entre las mujeres. Se diagnostican entre 30 y 50 nuevos casos por millón de habitantes y año.

Los SMD pueden no dar síntomas durante años y cuando éstos aparecen son totalmente inespecíficos ya que pueden observarse en muchas otras enfermedades. Las principales manifestaciones son producidas por el déficit de glóbulos rojos (debilidad, cansancio, mareos, palpitaciones) o por el déficit o mal funcionamiento de las plaquetas (hematomas, hemorragias de diversas localizaciones) o de los leucocitos (fiebre e infecciones frecuentes). En ocasiones el paciente puede notar molestias abdominales como consecuencia del aumento de tamaño del bazo o del hígado.

Los Síndromes mielodisplásicos en los niños menores de 10 años son, en su mayoría, leucemias oligoblásticas con 5 a 20% de blastos en la médula ósea, de las cuales se distinguen dos variedades principales: la anemia refractaria con exceso de mieloblastos (AREB) y la leucemia mielomonocítica crónica. En este grupo de edad son también de interés clínico los SMD coexistentes con trastornos que se caracterizan por inestabilidad cromosómica como los Síndromes de Fanconi, Bloom y Down.

La trisomía 21 es la condición más importante para el desarrollo de un SMD en la infancia. El período de mielodisplasia, en todos los casos con SD, antecede a la aparición de la LMA M7. La línea mielóide no está comprometida en la alteración clonal de los pacientes con SD y SMD.

La mayor incidencia de leucemia granulocítica crónica juvenil se observa en niños menores de cuatro años, la mayoría de menos de 2 años. Pueden presentarse a consulta por anemia, hemorragia y fiebre a veces relacionada con infecciones bacterianas. Es frecuente la esplenomegalia, hepatomegalia y adenomegalia. En ocasiones se observa erupción facial eccematoide, cuya biopsia demuestra infiltración leucémica. En sangre periférica los parámetros de la serie eritroide se encuentran bajos, el número de leucocitos está alto, con monocitosis, y en algunos enfermos blastos. La hemoglobina fetal, la hemoglobina A2 y la actividad de las enzimas deshidrogenasa láctica y anhidrasa carbónica están aumentadas. La médula ósea es hiper celular, con hiperplasia mielóide y eritroide. El curso de la enfermedad es progresivo y produce deterioro y fallecimiento de los pacientes en 9 a 12 meses después del diagnóstico (Fernández y Hernández, 2013).

Además de los estudios básicos en sangre y médula ósea (morfología, recuento e inmunofenotipo) a realizar en toda hemopatía, los estudios citogenéticos (para detectar anomalías cromosómicas concretas) y moleculares (para detectar alteraciones génicas específicas) son fundamentales para tipificar y clasificar la enfermedad ya que determinadas alteraciones genéticas o moleculares se acompañan de un mayor o menor riesgo de progresión de la enfermedad o de una mayor o menor sensibilidad al tratamiento quimioterápico.

La realización de una biopsia medular (obtención bajo anestesia local de un pequeño cilindro del hueso de la cadera para estudiar la arquitectura de la médula ósea) permite aportar algunos datos relevantes como la presencia o no de mielofibrosis.

Una vez realizados los estudios antes mencionados se podrá clasificar el SMD empleando una de las dos clasificaciones disponibles, la de la FAB (Franco-Americano-Británico) o la de Organización Mundial de la Salud (OMS).

Clasificación FAB de los Síndromes Mielodisplásicos.

En 1982 el grupo corporativo Franco-Americano-Británico (FAB) los denominó con el término que hoy se conoce y los clasificó en 5 sub grupos. (Tabla 4).

Atendiendo al porcentaje de blastos presentes en la sangre periférica (SP) y en la médula ósea (MO), al de sideroblastos anillados en MO y al número de monocitos circulantes en sangre periférica. Sin embargo, se han originado múltiples controversias acerca de esta clasificación, que aunque tiene ventajas en relación con el diagnóstico y el pronóstico, no está exenta de limitaciones, entre las que podemos mencionar la demarcación casi arbitraria de los grupos y la

superposición entre éstos, que ha llevado a plantear que realmente pudieran representar diferentes estadios de una misma entidad.

Tabla 4. Clasificación de los Síndromes Mielodisplásicos según la FAB.

Tipo	Características
Anemia Refractaria Simple(ARS)	Anemia, ausencia de blastos
Anemia Refractaria con sideroblastos en anillo	Anemia, presencia de blastos
Anemia Refractaria con exceso de blastos	5 – 20% de blastos en médula ósea
AREB en transformación	Más de 20% de blastos en médula ósea
Leucemia mielomonocítica crónica	Entidad con perfil bien definido*

*En la actualidad esta enfermedad ya no se considera un SMD y ha quedado incorporada en el grupo de los Síndromes Mielodisplásicos/Mieloproliferativos.

La OMS distingue:

Tabla 5. Clasificación OMS de los Síndromes Mielodisplásicos.

Tipo	Características
Citopenia refractaria con displasia unilínea	Sólo anemia, plaquetopenia o neutropenia
Anemia refractaria sideroblástica	Anemia, presencia de sideroblastos
Citopenia refractaria con displasia multilínea	
AREB tipo I	5 - 9% blastos en médula ósea
AREB tipo II	>10% de blastos en médula
SMD asociado a del(5q) aislada	(o síndrome 5q-)*
SMD inclasificables	

* Variedad muy peculiar de **SMD** que incide en mujeres que presentan una anemia refractaria pero con cifras elevadas de plaquetas. Se trata un **SMD** de mejor pronóstico que, además, suele responder bien a determinados agentes terapéuticos.

La leucemia granulocítica crónica familiar es una enfermedad neoplásica maligna de principio temprano, entre los cinco meses y los cuatro años, clínicamente similar a la juvenil, pero que se presenta en grupos familiares en algunos de los cuales se ha encontrado monosomía 7 en los estudios citogenéticos.

El síndrome mieloproliferativo con monosomía 7 es un padecimiento que se observa en niños menores de dos años, clínicamente similar a la leucemia granulocítica crónica juvenil; los enfermos presentan palidez, adenomegalia, hepatoesplenomegalia, erupción facial, púrpura e infecciones bacterianas recurrentes.

En sangre periférica la serie roja se encuentra disminuida, hay leucocitosis con monocitosis y plaquetopenia. El curso es lento, pero los pacientes pueden desarrollar leucemia granulocítica crónica juvenil en tres a seis años. No reaccionan a la quimioterapia y el tratamiento requiere TMO alógeno.

La mielofibrosis aguda (MA) en los niños es un síndrome mieloproliferativo rápidamente progresivo, los enfermos tienen vida corta y presentan anemia y esplenomegalia, que no se observa en la MA del adulto. En sangre periférica se encuentra pancitopenia y anemia leucoeritoblástica. La médula ósea muestra anormalidades morfológicas de los megacariocitos, mielofibrosis y blastos indiferenciados peroxidasa positivos. Sus características se superponen con las de la leucemia megacariocítica aguda. Es más común en preescolares menores de tres años.

La metaplasia mieloide agnógena es un padecimiento excepcional con los niños. La policitemia vera y la trombocitopenia pueden manifestarse por episodios de isquemia cerebral,

isquemia vascular periférica, trombosis venosa profunda y priapismo; dos terceras partes de los casos son asintomáticos (Fernández y Hernández, 2013).

Síndrome Mieloproliferativo Transitorio (SMPT).

Los niños con Síndrome de Down muestran una excepcional predisposición a presentar trastornos clónales que afectan al linaje del megacariocito; concretamente, **el Síndrome Mieloproliferativo Transitorio (SMPT), conocido también como leucemia transitoria (LT), y la Leucemia Megacarioblástica Aguda (LMCA)** (Floréz 2013).

El SMPT se trata de un proceso autolimitado desencadenado como consecuencia de un defecto en la regulación de la multiplicación y maduración de la línea celular mieloide (fundamentalmente megacariocítica y eritroide) (M. Andrés y col, 2013) y se caracteriza por hiperleucocitosis, blastos en sangre periférica y médula ósea, hepatoesplenomegalia, compromiso cardíaco y un 20% de ellos evolucionan con fibrosis hepática severa con alta mortalidad (Tordecilla y col, 2003)

Puede asociar lesiones cutáneas que plantean el diagnóstico diferencial con otras erupciones vesiculopustulosas; estas erupciones cutáneas que consisten en vesiculopustulas agrupadas de comienzo en la cabeza y posterior extensión al tronco, pueden presentar fenómeno de Koebner y aparecer en las zonas de roce o presión (Borregón y col, 2013).

Entre los signos y síntomas posibles para el Síndrome Mieloproliferativo Transitorio se incluyen:

- La fiebre.
- La sensación de cansancio.
- Sangrar o amoratarse con facilidad.
- Dificultad para respirar.

- Falta de aliento.
- Debilidad o sensación de cansancio.
- Dolor debajo de las costillas.

El Síndrome Mieloproliferativo Transitorio, solo se observa en recién nacidos con trisomía 21 o un mosaicismo que la implique. El SMPT se inicia desde la vida intrauterina, en algunos casos se produce una remisión espontánea intraútero. Aunque puede presentarse durante la vida fetal (como hidropesía fetal, anemia o incluso infiltrando tejidos), lo más frecuente es que se manifieste durante la primera semana de vida (Crombet y Svarch, 1998).

El SMPT ocurre en el 10 – 20 % de los recién nacidos con Síndrome de Down. Su presentación clínica es muy variable: desde niños que muestran algunas anomalías clínicas, hasta niños que se encuentran bien pero presentan blastos circulantes detectados en el curso de la exploración clínica rutinaria (Flórez, 2013).

En el neonato, el cuadro puede resultar asintomático, o producir infiltración tisular (piel, miocardio, hígado, bazo); exudados (derrame pleural, pericardio, ascitis); distrés respiratorio (M. Andrés y col, 2013).

En raras ocasiones, el SMPT cursan una mala evolución e incluso puede ser mortal como resultado de una fibrosis hepática masiva por infiltración de megacarioblastos o por la aparición de una insuficiencia cardiorrespiratoria (Flórez, 2013).

En la mayoría de los casos el SMPT se resuelve de manera espontánea en los primeros 3 meses de vida (70 – 90% de los casos). Pero en hasta un 30% de los casos se desarrolla la Leucemia Megacarioblástica Aguda (LMCA), entre los 1- 4 años en hasta 20 - 30% de los casos esto es bien porque el SMPT progresa y evoluciona claramente, o bien por qué tras una desaparición del cuadro sanguíneo blástico, reaparece unos meses o años después.

Se ha propuesto que este fenotipo clínico característico (SMPT) sea considerado como un trastorno de hematopoyesis fetal (Flórez, 2013).

Aspectos genéticos y clínicos del SMPT.

Entre las entidades con las cuales debe diferenciarse el SMPT es con la leucemia congénita.

La leucemia congénita se diferencia del SMPT por la ausencia de alteraciones citogenéticas clonales, por una cifra de blastos menor en médula ósea que en sangre periférica y por su resolución espontánea en el curso de los primeros 3 meses de vida (Wilfredo y col, 2013).

La leucemia congénita constituye una entidad rara que se diagnóstica entre el momento del nacimiento y los primeros 30 días de vida. Menos del 1% de las leucemias de la infancia se diagnostican en el neonato (Vormoor y Chintagumpala, 2012).

Según las diferentes revisiones de series existen aproximadamente entre 120 y 145 casos de leucemias congénitas bien documentadas, de las cuales más del 50% son mieloides (LMA), alrededor del 35% linfoides (LLA) y muy pocos casos son leucemia bifenotípica (Bresters y col, 2002).

La etiología de la leucemia congénita no es bien conocida, aunque existen evidencias de que el proceso leucemogénico comienza desde la vida intrauterina, como la observación de gemelos con leucemia concordante cada uno de los cuales compartía el reordenamiento clonal del gen MLL, o la aparición de la secuencia de fusión genómica MLL – AF4 en la sangre de recién nacidos que posteriormente fueron diagnosticados como leucemia linfocítica aguda (Gale y Ford, 1997).

Recientemente se ha planteado que la ingestión de inhibidores de topoisomerasa II en la dieta materna puede predisponer a la aparición de leucemia congénita, debido a que estos productos provocan rupturas en el gen MLL, la deficiencia de suplementos de folatos en la dieta también incrementa el riesgo, mientras que la ingestión de frutas y vegetales se ha asociado a una disminución de la leucemia aguda (Tower y col, 2007).

Entre las manifestaciones clínicas más frecuentes se citan la hepatoesplenomegalia, que puede ser detectada hasta en el 80% de los casos, las adenopatías se observan con menor frecuencia. Entre el 50 – 60% de los pacientes presentarán lesiones infiltrativas cutáneas de distribución generalizada, en forma de nódulos de tamaño variable, azulados o grises, que se palpan como tumores fibromatosos del tejido celular subcutáneo, lo que constituye la llamada leucemia cutis (van der Linden y Creemers, 2012).

Las hemorragias secundarias a trombocitopenia son comunes, sobre todo en los sistemas digestivo, respiratorio, neurológico y genitourinario; la leucopenia aumenta el riesgo de infecciones severas mientras que la anemia produce insuficiencia cardíaca grave que puede llevar a la muerte a estos pacientes.

La hiperleucocitosis puede complicar el cuadro al producir el síndrome de leucostasis que afecta fundamentalmente el pulmón y el sistema neurológico.

Las manifestaciones respiratorias del síndrome de leucostasis se caracterizan por disnea, taquipnea, infiltrados pulmonares, hipoxia y fallo respiratorio, mientras que a nivel neurológico pueden existir somnolencia, papiledema, distensión y hemorragia de los vasos de la retina y coma (van der Linden y Creemers, 2012).

Los criterios diagnósticos que definen esta entidad son: a) presentación al momento del nacimiento y hasta el primer mes de vida; b) incremento de células inmaduras; c) infiltración por

estas células inmaduras de tejidos no hematopoyéticos; y d) ausencia de otras causas que expliquen esta proliferación celular (Wilfredo y Morán, 2013).

La mayoría de las leucemias congénitas tienen alteraciones moleculares o citogenéticas.

Las alteraciones en el gen MLL localizado en el cromosoma 11q23 han sido halladas en el 30 – 65% de los casos con ambos tipos de leucemias congénitas mieloides y linfoides (Bresters y col, 2002), lo que sugiere que los eventos de recombinación ocurren en la célula madre progenitora a un nivel no comprometido con la diferenciación. Sin embargo, un estudio reciente plantea que el 93% de las leucemias linfoides agudas congénitas presentan esta alteración (Odom, 1995).

Los genes con los que mayor frecuencia ocurren las translocaciones son AF4, localizado en el cromosoma 4q21 en la t (4; 11); el AF9 localizado en 9p21 en la t (9; 11); y 19p13 en la t (11; 19).

Las rupturas y translocaciones del gen MLL, que es un activador de la transcripción, forman productos de fusión que provocan expresión aberrante de genes con la consiguiente sobreexpresión de oncogenes, activación constitutiva de la transcripción e inmortalización celular. Los reordenamientos del gen MLL confieren mal pronóstico en las leucemias de la infancia (Zweidler-Mckey y Hilden 2008).

La Leucemia Aguda Megacarioblástica (FAB LMA 7) presenta características especiales en este grupo poblacional y suele tener buen pronóstico, con un tratamiento menos intenso que en otros niños sin trisomía. Las Leucemias de estirpe linfoblástica, sin embargo, pueden tener un pronóstico peor que el de los niños sin alteración cromosómica constitucional (Wilfredo y col. 2013).

La Leucemia megacarioblástica (LMA 7) representa hasta el 80% de los casos en niños con Síndrome de Down y el 18% en aquellos sin esta cromosomopatía.

El riesgo de que los niños con Síndrome de Down desarrollen una LMCA del tipo (LMA7) es unas 500 veces mayor que el de la población pediátrica general. Hay un conjunto de rasgos de la LMCA asociada al Síndrome de Down que la distinguen de la que no está asociada con dicho síndrome.

1. En el síndrome de Down se presenta casi siempre en una estrecha franja de edad, antes de los 4 años.
2. En algunos casos de Síndrome de Down, pero no en todos, va precedida por el SMPT, y los megacarioblastos de ambas condiciones son similares en su morfología, inmunofenotipo y ultra estructura.
3. La LMCA del niño con Síndrome de Down tiene un buen pronóstico, superior al de la LMCA de la población pediátrica general.
4. Las células presentan unas anomalías de su cariotipo que son características.

Vistas en su conjunto, estas observaciones sugieren que existe una relación biológica entre el SMPT y la LMCA, y que ambas condiciones poseen una específica base patogénica.

En estos pacientes con SMPT se han descrito mutaciones asociadas en el gen GATA - 1, generalmente de carácter autolimitado (Flórez, 2013).

Papel del gen GATA1

Recientemente se han demostrado mutaciones somáticas adquiridas en una copia del gen GATA 1 tanto en el SMPT como en la LMCA asociados al Síndrome de Down, mientras que no

se aprecian dichas mutaciones ni en la LMCA que no está asociada al síndrome de Down ni en la Leucemia Linfocítica Aguda del síndrome de Down. (Wechsler et al; 2002; Mundschau et al; 2003).

Es decir, las mutaciones de GATA 1 parecen ser específicas de la alteración megacarioblástica del síndrome de Down.

El gen GATA – 1 es un factor de transcripción fosforilado que se fija al ADN, con dedo doble de zinc y se ubica en el brazo corto del cromosoma X (11p23). (Fig. 15).

Este gen codifica un factor de transcripción hematopoyético necesario para la maduración de serie eritroide y megacariocítica (la proteína GATA – 1). El resultado de la mutación es una isoforma de la proteína GATA – 1 más corta de la funcional (Gata - 1s), que es incapaz de controlar la excesiva proliferación de los megacariocitos, por alteración de la regulación de distintos factores de transcripción.

Sin embargo, las mutaciones del GATA – 1 son insuficientes para iniciar la leucemogénesis. Todo hace pensar que el cromosoma 21 es el protagonista del origen de este trastorno. El desarrollo de la Leucemia se favorecería por la alteración o sobreexpresión de una serie de genes presentes en el cromosoma 21, condicionada por la triple carga génica (M. Andrés y col 2013).

Todas las mutaciones descritas ocurren en el extremo 5´ terminal del gen, principalmente en el primer exón codificador, el exón 2. Las mutaciones pueden introducir un codón interruptor antes del codón 84, o trastornar el corte y empalme (splicing) del exón 2 al resto del ARNm del GATA 1, quitando de este modo el primer codón iniciador de la traslocación. En cualquier caso, la proteína GATA 1 predicha sería trasladada de un codón iniciador alternante traslacional, el codón 84, y la proteína GATA 1 quedaría truncada en el extremo N terminal. Las mutaciones de GATA 1 originan, pues, una terminación prematura en el proceso de translación dentro del dominio de activación (codificado por el exón 2); y en consecuencia, la célula sólo puede producir las versiones más cortas de la proteína Gata 1 (Gata 1s), que carecen del dominio activador.

Desde un punto de vista mecanístico, la implicación de GATA 1 en la LMCA del síndrome de Down es compatible con los modelos propuestos recientemente de leucemogénesis, en la que las mutaciones de factores de transcripción bloquean la diferenciación. Es decir, en el SMPT y la LMCA del síndrome de Down, la mutación del GATA 1 ayudaría a determinar el fenotipo del linaje de la leucemia (Floréz, 2013).

La implicación de GATA 1 en estas dos formas de trastorno blástico del síndrome de Down es coherente con su papel en la hematopoyesis, como regulador clave de la diferenciación megacariocítica, eritroide, eosinófila y mastocítica. Se ha comprobado en ratones que la supresión de la expresión de GATA1 específica de megacariocitos en la línea germinal provoca una perturbación de la diferenciación de los megacariocitos, con aumento del número de megacarioblastos en división interrumpida dentro de la médula ósea y del bazo, y anomalías en la maduración de las plaquetas (Floréz, 2013).

En la especie humana, las mutaciones "mis-sense" (de sentido equivocado es decir se cambia un nucleótido por otro y esto provoca el cambio de un solo aminoácido), de la línea germinal en el altamente conservado dedo de zinc N-terminal bifuncional del GATA 1 han establecido su influencia determinante para regular los números de megacarioblastos y para asegurar la diferenciación normal de los megacariocitos y las plaquetas (Floréz, 2013).

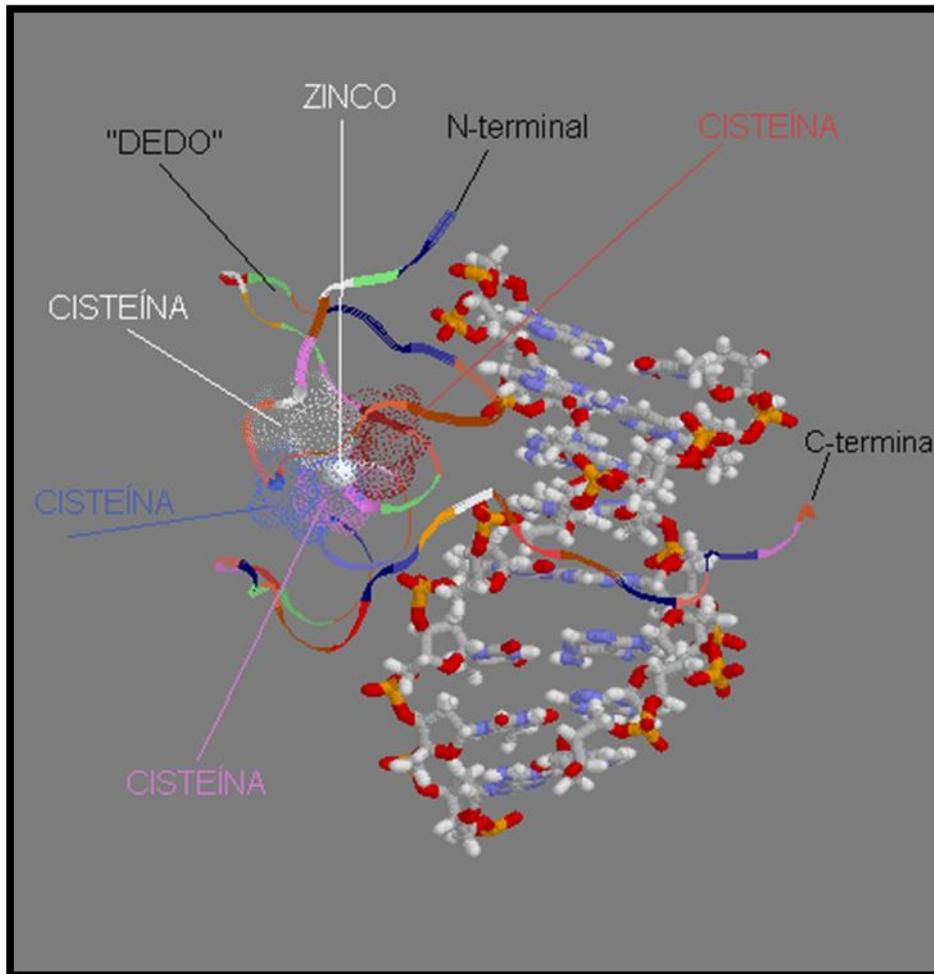


Fig. 15 Imagen ilustrativa de la proteína GATA1

Fuente: G.M. Clore, J.G. Omichinski, A.M. 1990

De todos estos datos se deduce la probable implicación del gen GATA 1 en la patología de la anómala megacariopoyesis que se observa en el síndrome de Down. Y además el hecho de que se aprecien mutaciones de GATA1 en el SMPT de los recién nacidos con Síndrome de Down sugiere que **las mutaciones se realizan en el período fetal**. Ahora bien, ¿están presentes las mutaciones de GATA1 en el momento del nacimiento en todos los casos en que aparezca la LMCA, aún cuando no desarrollen una historia clínica de SMPT? Y de modo más

general, ¿Son detectables las mutaciones de GATA1 en recién nacidos con síndrome de Down?

Ahmed et al. (2004) han obtenido los siguientes hallazgos:

1. Las mutaciones de GATA 1 se aprecian en las LMCA de niños con síndrome de Down aun cuando no hayan desarrollado previamente SMPT. En algunos casos, estas mutaciones son múltiples.
2. No se aprecian mutaciones en niños sanos sin síndrome de Down.
3. En una muestra aleatoria de 21 casos de bebés sanos con síndrome de Down, 2 bebés (de 26 y 31 meses) presentaron mutaciones de GATA 1.

Estos hallazgos confirman que las mutaciones de GATA 1 son frecuentes en los recién nacidos con síndrome de Down, y como ocurre con mutaciones responsables de otras leucemias infantiles, se originan principalmente en la etapa fetal. Las mutaciones pueden ser múltiples en un mismo paciente. Parecen darse en un clon menor dentro de una población mixta de células, clon mutante en un mismo individuo. La pérdida de actividad GATA 1, como consecuencia de la mutación origina la dificultad para la diferenciación megacariocítica y la acumulación de megacarioblastos.

Si la mutación de GATA 1 aparece como elemento característico responsable de la presencia de SMPT y LMCA en el síndrome de Down, nos debemos preguntar:

¿Qué factor del síndrome de Down favorece la aparición de esta mutación?

Parece lógico responsabilizar a la trisomía génica específica del cromosoma 21. Es bien conocida la relación que existe entre transformación blástica de las células hematopoyéticas y la presencia de numerosas anomalías cromosómicas en forma de cariotipos aberrantes, con translocaciones, duplicaciones, inversiones, trisomías y otras. Con frecuencia, muchas de estas alteraciones involucran al cromosoma 21, y se caracterizan por la sobreexpresión de parte de su dotación génica. Esto quiere decir que el cromosoma 21 posee genes que intervienen en los

procesos de proliferación o en los de diferenciación, de modo que la sobredosis génica modifica su correcto funcionamiento y favorece la transformación blástica.

De los genes presentes en el cromosoma 21, uno de los más señalados y estudiados es el RUNX1 (según la denominación HUGO; anteriormente AML1), que da origen a un factor de transcripción, el cual resulta esencial en varios de los primeros pasos de la hematopoyesis. Diversas mutaciones de RUNX1 originan trombocitopenia y susceptibilidad a las leucemias. También la amplificación de RUNX1 puede originar leucemias linfoides y no linfoides. (Ferro et al; 2004).

El gen RUNX1 muestra un patrón complejo de regulación de su expresión, tanto en la fase transcripción como en la de corte (splicing) y empalme y en la de translación. (Fig.16). Esto hace que puedan formarse muchas isoformas de Runx1, más cortas que la proteína completa, y que al fijarse al ADN compitan con ella y actúen como reguladores dominantes negativos. La producción de una de esas isoformas aumenta durante el proceso de diferenciación megacariocítica.

Resulta posible, pues, que la alteración de la expresión de isoformas de Runx1 originada en el ambiente de la sobreexpresión génica de la trisomía 21, pueda predisponer a que los precursores de células mieloides sufran mutaciones, como puede ser la del gen GATA1 presente en el cromosoma X.

Es posible que también contribuyan otros genes del cromosoma 21, porque en ciertas leucemias mieloides agudas se han observado fenómenos de ampliación en regiones que albergan los genes APP, ETS2, ERG3. También el gen BACH1 puede influir: ratones transgénicos con sobredosis de este gen muestran alteración en la megacariopoyesis, con dificultad de los megacariocitos para madurar y transformarse en plaquetas (Ito y Toki, 2004).

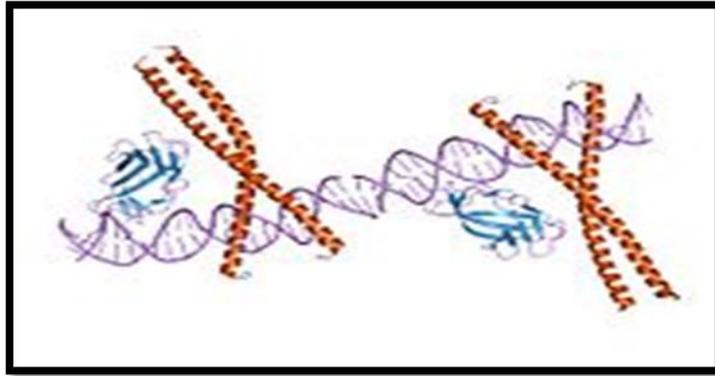


Fig. 16 Imagen del gen RUNX1

Fuente: <http://www.Cs. Duke.edu/imágenes>

¿Qué factor es el responsable de que el SMPT unas veces remita y desaparezca, y otras evolucione hacia LMCA? Con otras palabras, dado que en ambas condiciones se aprecia mutación de GATA1, ¿Cuál es el factor que las separa o distingue?

Un trabajo reciente del grupo Nizetic (McElwaine, et al; 2004) procura dar respuesta mediante un estudio comparado de los perfiles transcripcionales globales que aparecen en varios casos de síndrome de Down con SMPT y LMCA. El estudio confirma la presencia del mismo tipo de mutación de GATA1 en ambas condiciones, pero descubre algunos marcadores que diferencian a ambas formas de alteración leucémica:

- En la LMCA se aprecia un aumento de la expresión del gen CDKN2C, que es un efector de la parada del ciclo celular mediada por GATA1.
- En el SMPT se aprecia un aumento de MYCN, un oncogén derivado de neuroblastoma.

- Destaca, sobre todo, la expresión exclusiva del antígeno tumoral PRAME en los blastos de la LMCA, porque PRAME no aparece en el SMPT.

El PRAME es un antígeno tumoral que es reconocido por las células T citotóxicas; normalmente es expresado sólo en los trofoblastos y en el testículo, pero su expresión aumenta sustancialmente como antígeno tumoral específico en diversos tipos de tumores sólidos, así como en más del 40% de leucemias agudas linfocíticas y no linfocíticas de tipos variados (con aberración cromosómica), y en el 25% de tumores linfoides crónicos (Van Baren et al; 1998).

Puesto que el PRAME fue expresado ampliamente en los casos de LMCA con Síndrome de Down y no en los de SMPT, este antígeno puede convertirse en un marcador selectivo y predictivo, potencialmente ideal para discriminar entre los casos de Síndrome de Down con SMPT que remitirán y los que con mayor probabilidad progresarán hacia la LMCA –M7.

El PRAME se mantiene circunscrito a las células blásticas y desaparece cuando hay remisión de la enfermedad. Cabe, pues, la posibilidad de que PRAME pueda ser una buena diana molecular contra la cual se dirijan anticuerpos específicos para anular su función, como ayuda terapéutica para el tratamiento de la LMCA en el Síndrome de Down.

¿Toda mutación GATA1 detectada precozmente en un bebé con síndrome de Down predice la aparición posterior de LMCA?

La respuesta puede ser negativa de acuerdo con los datos ofrecidos hasta ahora, pero en cualquier caso, habría que hablar de riesgo de aparición.

Para poder determinar este riesgo se necesitan estudios prospectivos en poblaciones grandes, en los que se analicen sistemáticamente las muestras de sangre de los recién nacidos con síndrome de Down y se estudien las mutaciones del gen (Floréz, 2013).

Existen algunos factores de riesgo que aumentan la posibilidad de presentar una Leucemia mieloide aguda infantil (LMA), Leucemia mielogéna crónica infantil (LMC), Leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ), Síndrome mieloproliferativo transitorio (SMPT), y Síndromes mielodisplásicos son similares entre sí. Cualquier cosa que aumente el riesgo de presentar una enfermedad se llama factor de riesgo. Tener un factor de riesgo no significa que se va a presentar cáncer; no tener factores de riesgo no significa que no se va a presentar cáncer. Entre los posibles factores de riesgo se encuentran los siguientes: (NCI, 2013).

- Tener un hermano o hermana, especialmente un gemelo, con leucemia.
- Ser hispano.
- Estar expuesto al humo de tabaco o alcohol antes del nacimiento.
- Tener antecedentes de SMD o anemia aplásica.
- Haber estado expuesto a radiación ionizante o a sustancias químicas como el benceno.
- Tener ciertos trastornos genéticos como los siguientes:
 1. Síndrome de Down.
 2. Anemia de Fanconi
 3. Neurofibromatosis tipo 1.
 4. Síndrome de Noonan.

DIAGNOSTICO POR EL LABORATORIO CLINICO.

Para detectar y diagnosticar la LMA infantil, la LMC infantil, la LMMJ, el SMPT y los SMD se utilizan pruebas que examinan la sangre y la médula ósea.

Se pueden utilizar diferentes pruebas para su diagnóstico que incluyen pruebas por el laboratorio clínico, pruebas patológicas y otras pruebas clínicas (médicas).

El diagnóstico por el Laboratorio Clínico incluye las siguientes pruebas:

- 1) Recuento sanguíneo completo.
- 2) Estudios químicos de la sangre.
- 3) Frotis de sangre periférica.
- 4) Análisis citogenéticos.
- 5) Hibridación fluorescente in situ.
- 6) Prueba de reacción en cadena de la polimerasa (RCP – RT).
- 7) Inmunotipificación.

El diagnóstico patológico incluye:

1. Biopsia.
2. Punción lumbar.

Otras pruebas clínicas:

- 1) Examen físico.
- 2) Diagnóstico por imágenes.

PRUEBAS POR EL LABORATORIO CLÍNICO.

Recuento Sanguíneo Completo (RSC) con Diferencial.

El recuento sanguíneo completo es una prueba que mide las diferentes células en la sangre, tal como glóbulos rojos, los glóbulos blancos y las plaquetas. Esta prueba se hace a menudo junto con un diferencial, que indica los números de los diferentes tipos de glóbulos blancos. Estas pruebas a menudo son las primeras que se realizan en pacientes cuando se sospecha tienen un problema sanguíneo.

Los pacientes con leucemia tienen demasiados linfocitos aunque se necesitan otras pruebas para confirmarlo. Con frecuencia el paciente también tiene muy pocos glóbulos rojos y plaquetas. Para el frotis de sangre a menudo muestra muchos linfocitos que lucen anormales llamados células de frotis.

Estudios Químicos en la Sangre.

Procedimiento en el cual se examina una muestra de sangre para medir las cantidades de ciertas sustancias liberadas a la sangre por órganos y tejidos del cuerpo. Una cantidad (mayor o menor de lo normal) de una sustancia puede ser signo de enfermedad en el órgano o el tejido que la elabora.

Estas pruebas no se utilizan para hacer el diagnóstico de la leucemia pero ayudan a detectar problemas en otros órganos causados por la propagación de las células leucémicas o debido a los efectos secundarios de ciertos medicamentos quimioterapéuticos. Estas pruebas también ayudan a determinar si se necesita un tratamiento para corregir los niveles bajos o altos de ciertos minerales en sangre.

Se pueden medir los niveles de inmunoglobulina sanguínea para saber si el paciente cuenta con suficientes anticuerpos para combatir las infecciones. Se puede medir otra proteína sanguínea llamada beta -2- microglobulina. Los niveles altos de esta proteína indican una leucemia más avanzada .

Frotis de Sangre Periférica.

Procedimiento en el cual se analiza una muestra de sangre para determinar la presencia de blastocitos, la cantidad y el tipo de glóbulos blancos, cantidad de plaquetas y cambios en la forma de los glóbulos.

Análisis Citogenético.

Prueba de laboratorio en la que se cultivan células de la médula ósea (o algunas veces células provenientes de la sangre o de otros tejidos), y se examinan los cromosomas con un microscopio. Por lo general, toma varias semanas completar esta prueba debido a que le toma tiempo a las células comenzar a dividirse. Las células humanas normales contienen 23 pares de

cromosomas, pero en algunos casos de leucemia presentan cambios cromosómicos que se pueden observar con un microscopio.

En algunos casos es posible que falte una sección de un cromosoma. A esto se le llama deleción. Las deleciones más comúnmente ocurren en partes de los cromosomas 13, 11 ó 17. Una deleción de parte del cromosoma 17 (a menudo se escribe en su expediente médico como del ([17p]) y se asocia con pronóstico adverso. Otros cambios cromosómicos menos comunes incluyen la presencia de una copia adicional del cromosoma 12 (trisomía 12), o una translocación (intercambio de ADN) entre los cromosomas 11 y 14 (identificado como t [11; 14]).

Esta información puede ser útil para determinar el pronóstico de un paciente, pero es necesario considerarlo junto con otros factores, como por ejemplo la etapa de la leucemia. La pérdida de una sección del cromosoma 13 usualmente se relaciona con una enfermedad de crecimiento más lento y un mejor pronóstico, mientras que los defectos en los cromosomas 11 ó 17 frecuentemente indican un pronóstico menos favorable.

FISH (Hibridación Fluorescente in Situ).

Este es un tipo de análisis cromosómico que se puede usar para identificar los cromosomas de las células y el ADN sin hacer crecer las células en el laboratorio.

Utiliza tintes fluorescentes especiales que sólo se adhieren a ciertas partes de cromosomas particulares. La prueba FISH se usa para identificar ciertos genes o cambios cromosómicos (no simplemente cualquier cambio). Se puede usar en muestras regulares de sangre y médula ósea. Debido a que las células se tienen que crecer primero en el laboratorio, usualmente puede proveer resultados con más rapidez que la citogenética, a menudo dentro de varios días.

Prueba de Reacción en Cadena de la Polimerasa con Retro Transcriptasa (PRCP – RT).

Prueba de laboratorio en la que se estudian las células de una muestra de tejido mediante sustancias químicas para verificar si hay ciertos cambios en la estructura o función de los genes. Si el gen de la región variable de la cadena pesada de las inmunoglobulinas ha cambiado o mutado, esto puede ayudar al médico a saber que tan agresiva es su leucemia. Ese gen se analiza en una prueba llamada secuenciación de ADN (NCI, 2013 Registro de ensayos clínicos).

Inmunofenotipificación.

Proceso que se utiliza para identificar células según el tipo de antígeno o de marcadores en la superficie celular, que podría implicar una tinción especial de las células sanguíneas y de la médula ósea. Este proceso utilizado para diagnosticar el subtipo de LMA mediante la comparación de células cancerosas con células normales del sistema inmunitario.

DIAGNÓSTICO PATOLÓGICO.

Biopsia.

Extracción de células o tejidos para que un patólogo los pueda observar al microscopio y determine la presencia de signos de cáncer. Entre los tipos de biopsia que se llevan a cabo se incluyen los siguientes:

Biopsia Tumoral. Se puede realizar una biopsia del cloroma.

Biopsia de los ganglios linfáticos. Se extirpa parte o todo de un ganglio linfático para examinarlo con un microscopio y determinar la presencia de células cancerosas. Aunque esto a menudo se hace para diagnosticar linfomas, raramente es necesaria en la leucemia. Se puede usar si un ganglio linfático ha crecido mucho y el médico desea saber si la leucemia ha cambiado (se ha transformado) en un linfoma más agresivo.

En una biopsia por escisión de ganglio linfático completo a través de una incisión en la piel. Si el ganglio se encuentra cerca de la superficie de la piel, ésta es una operación sencilla que puede hacerse con anestesia local, pero si el ganglio se encuentra dentro del pecho o del abdomen, se usa anestesia general (el paciente se pone a dormir). Si el ganglio linfático es demasiado grande, se puede extirpar sólo una parte. Este procedimiento se llama biopsia incisiones.

Aspiración y biopsia de médula ósea. Para obtener las muestras de médula ósea para las pruebas, se realiza una aspiración y biopsia de la médula ósea. Estas usualmente se hacen al mismo tiempo, como parte del mismo procedimiento. Generalmente las muestras se toman de la parte posterior del hueso de la pelvis (cadera), aunque algunas veces se pueden tomar de otros huesos.

En el procedimiento de aspiración de médula ósea, el paciente se acuesta sobre una mesa (ya sea sobre su costado o su estómago). Después de limpiar la piel que se encuentra sobre la cadera, el médico adormece el área y la superficie del hueso con un anestésico local, que puede causar una breve sensación de escozor o ardor. Luego se inserta una aguja delgada y hueca en el hueso, y se usa una jeringa para aspirar una pequeña cantidad de médula ósea líquida. Hasta con el uso de un anestésico, la mayoría de los pacientes experimenta dolor breve cuando se extrae la médula ósea.

Generalmente se realiza una biopsia de médula ósea inmediatamente después de la aspiración. Se extrae un pequeño trozo de hueso y de médula con una aguja ligeramente más grande que se hace girar al empujarse en el hueso. Con la anestesia local, esto habitualmente

causa una sensación de presión o tirón, pero a menudo no causa dolor. Una vez que se hace la biopsia, se aplica presión en el sitio para ayudar a prevenir el sangrado.

Punción Lumbar o Punción Espinal. Este procedimiento se usa para tomar muestras del líquido cefalorraquídeo (líquido que rodea el cerebro y la médula espinal) para realizar pruebas. Esta prueba no es una de rutina; solo se hace cuando el médico sospecha que las células leucémicas se han propagado al área que rodea el cerebro o la médula espinal (lo cual es raro), o si es posible que haya una infección en esas áreas.

Para esta prueba, el médico primero adormece un área en la parte baja de la espalda sobre la columna vertebral. Entonces se introduce una pequeña aguja hueca entre los huesos de la médula espinal y hacia el espacio que rodea la médula espinal para extraer algo de líquido.

OTRAS PRUEBAS CLÍNICAS Y MÉDICAS.

Examen Físico y Antecedentes.

Examen del cuerpo para revisar el estado general de salud, esto provee información sobre su estado general, los posibles signos de leucemia y otros problemas de salud, así como identificar cualquier signo de enfermedad, el médico prestará especial atención a los ganglios linfáticos y a otras áreas del cuerpo que puedan estar afectadas.

También se toman datos sobre los hábitos de salud del paciente, así como los antecedentes médicos completos para analizar los síntomas y los posibles factores de riesgo de enfermedades.

Diagnóstico por Imágenes.

Los estudios por imágenes utilizan rayos X, ondas sonoras o campos magnéticos para obtener imágenes del interior del cuerpo. Los estudios por imágenes no se hacen para diagnosticar leucemia, pero se pueden hacer por un número de razones, incluyendo ayudar a encontrar un área sospechosa que pudiera ser cancerosa, saber que tan lejos se ha propagado el cáncer y ayudar a determinar si el tratamiento ha sido eficaz.

Algunas de estas pruebas incluyen:

Tomografía computarizada. Es un tipo de estudio radiológico que produce una imagen detallada, transversal de su cuerpo. En lugar de tomar una sola imagen, como se hace en una radiografía convencional, una tomografía computarizada toma muchas imágenes mientras gira alrededor. Luego una computadora combina estas imágenes en una imagen de una sección del cuerpo. Este estudio puede ayudar a detectar si cualquiera de los ganglios linfáticos u órganos está agrandado. Generalmente no se necesita para diagnosticar, pero puede hacerse si el médico sospecha que la leucemia se está desarrollando en un órgano como el bazo. Las tomografías computarizadas toman más tiempo que las radiografías convencionales.

Imágenes por Resonancia Magnética. Al igual que la tomografía computarizada, las imágenes por resonancia magnética proveen imágenes detalladas de los tejidos blandos del cuerpo. Sin embargo, la resonancia magnética utiliza ondas de radio e imanes potentes en lugar de rayos X. Se absorbe la energía de las ondas radiales y luego se libera en un patrón formado por el tipo de tejido corporal y por ciertas enfermedades. Una computadora traduce el patrón en una imagen muy detallada de las partes del cuerpo. Para mostrar mejor los detalles, es posible que un material de contraste, llamado gadolinio, se inyecte en una vena antes de realizar el estudio.

La resonancia magnética es muy útil para examinar el cerebro y la médula espinal, pero no es necesario con frecuencia en personas con leucemias. Las imágenes por resonancia magnética toman más tiempo que las tomografías computarizadas, a menudo hasta una hora.

Ecografía (Ultrasonido). La ecografía usa ondas sonoras y sus ecos para producir una imagen de los órganos internos o masas. Con más frecuencia, para esta prueba se coloca un

pequeño instrumento que parece un micrófono y que se llama transductor sobre la piel del área a examinar (la cual primero se lubrica con gel). Un transductor emite las ondas sonoras y detecta los ecos a medida que rebotan de los órganos. Una computadora convierte el eco en una imagen en la pantalla. Se puede usar para observar los ganglios linfáticos cercanos a la superficie del cuerpo o para observar órganos inflamados (como el hígado y el bazo) dentro del abdomen. Esta prueba es fácil de realizar y en ella no se utiliza radiación.

Radiografía de Tórax. Una radiografía simple se puede realizar casi en cualquier entorno ambulatorio. En los pacientes con leucemias no es necesario realizar este procedimiento para hacer un diagnóstico, pero se puede usar para ver si algún órgano por ejemplo los pulmones son normales o tiene alguna irregularidad (NCI, 2013 Registro de ensayos clínicos).

TRATAMIENTO

Hay diferentes tipos de tratamiento para niños con LMA, LMC. LMMJ, SMPT, o SMD. Algunos tratamientos son estándar y otros están siendo probados en ensayos clínicos. Un ensayo clínico de tratamiento es un estudio de investigación que procura mejorar los tratamientos actuales u obtener información sobre tratamientos nuevos para pacientes de cáncer. Cuando los ensayos clínicos muestran que un tratamiento nuevo es mejor que el tratamiento estándar, el tratamiento nuevo se puede convertir en el tratamiento estándar.

Dado que el cáncer en los niños es poco frecuente, participar en un ensayo clínico debe ser considerado.

Algunos ensayos clínicos están abiertos solo para pacientes que no han empezado el tratamiento.

El tratamiento será supervisado por un oncólogo pediatra, un médico que se especializa en el tratamiento de niños con cáncer. El oncólogo pediatra trabaja con otros proveedores de salud

que son expertos en el tratamiento de niños con leucemia y que se especializan en ciertas áreas de la medicina. Estos pueden incluir los siguientes especialistas:

- Hematólogo.
- Médico oncólogo.
- Cirujano Pediátrico.
- Oncólogo de radiación
- Neurólogo.
- Neuropatólogo.
- Neuroradiólogo.
- Especialista en enfermería pediátrica.
- Trabajador social.
- Especialista en Rehabilitación.
- Psicólogo.

Algunos tratamientos para el cáncer pueden causar efectos secundarios que continúan o aparecen meses o años después del tratamiento ha terminado. Estos se llaman efectos tardíos. Los efectos tardíos del tratamiento del cáncer pueden incluir:

- Problemas físicos.
- Cambios en el estado de ánimo, sentimientos, pensamiento, el aprendizaje o la memoria.
- Segundos cánceres (nuevos tipos de cáncer).

Algunos efectos tardíos se pueden tratar o controlar. Es importante que los padres de niños que reciben tratamiento para LMA u otras enfermedades de la sangre hablen con sus médicos acerca de los efectos que el tratamiento del cáncer puede tener en su hijo.

El tratamiento de la leucemia infantil se lleva a cabo en dos fases:

1. La terapia de inducción: Esta es la primera fase del tratamiento. Su propósito es destruir las células leucémicas en la sangre y la médula ósea. Esto pone a la leucemia en remisión.
2. Consolidación/intensificación de la terapia: Esta es la segunda etapa del tratamiento. Se inicia una vez que la Leucemia está en remisión. El propósito de la terapia posterior a la remisión es destruir las células leucémicas restantes que pueden no estar activas, pero podría comenzar a crecer nuevamente y causar una recaída.

El tratamiento llamado sistema nervioso central o terapia santuario (haces de electrones) se puede dar durante la fase de inducción de la terapia. Dado que la quimioterapia que se administra oralmente o se inyecta en una vena puede no llegar a las células leucémicas los haces de electrones son capaces de encontrar las células que se encuentran en cerebro y médula espinal. La quimioterapia intratecal y la radioterapia son capaces de alcanzar y destruir las células leucémicas en el TSEB y prevenir que el cáncer recurra. La terapia santuario también se le llama profilaxis con haces de electrones (NCI, 2013 Tratamiento).

Seis tipos de tratamiento estándar se utilizan para la LMA infantil, LMC infantil, LMMJ, SMPT o SMD.

QUIMIOTERAPIA.

La quimioterapia es un tratamiento contra el cáncer que utiliza medicamentos para detener el crecimiento de células cancerosas, mediante la eliminación de las células o impidiendo su multiplicación. Cuando la quimioterapia se administra oralmente o se inyecta en una vena o músculo, los medicamentos ingresan al torrente sanguíneo y pueden llegar a las células cancerosas en todo el cuerpo (quimioterapia sistémica).

Cuando la quimioterapia se coloca directamente en la columna vertebral (quimioterapia intratecal), un órgano o una cavidad corporal como el abdomen, los medicamentos afectan

principalmente las células cancerosas en esas áreas (quimioterapia regional). La quimioterapia de combinación es el tratamiento con más de un medicamento contra el cáncer.

La forma en que se administra la quimioterapia depende del tipo de cáncer que está siendo tratada.

En la LMA, las células leucémicas se pueden propagar al cerebro y/o la médula espinal. Los medicamentos anticancerosos administrados por vía oral o intravenosa para tratar la LMA no puede cruzar la barrera sangre – cerebro y entrar en el líquido que rodea el cerebro y la médula espinal. En su lugar, un fármaco contra el cáncer se inyecta en el espacio lleno de líquido para eliminar las células leucémicas que puedan haberse extendido allí. Esto se llama quimioterapia intratecal (NCI, 2013, Tratamiento).

RADIOTERAPIA.

La radioterapia es un tratamiento contra el cáncer que utiliza de alta energía de rayos X u otros tipos de radiación para matar las células cancerosas o impedir que crezcan. Hay dos tipos de radioterapia. La radioterapia externa utiliza una máquina fuera del cuerpo para enviar radiación hacia el cáncer. La radioterapia interna utiliza una sustancia radioactiva sellada en agujas, semillas, alambres o catéteres que se colocan directamente dentro o cerca del cáncer. La radioterapia externa se puede utilizar para el tratamiento de la LMA infantil que se ha diseminado o se podría diseminar, al cerebro y la médula espinal. Cuando se utiliza esta forma, se le llama sistema nervioso central (haces de electrones) santuario de la terapia con haces de electrones o la profilaxis.

TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE.

Trasplante de células madre es una forma de administrar quimioterapia y reemplazar las células generadoras de sangre que son anormales o destruidas por el tratamiento del cáncer. Las células madre (células sanguíneas inmaduras) se extraen de la sangre o médula ósea del paciente o un donante y se congelan y almacenan. Después de finalizar la quimioterapia, las

células madre almacenadas se descongelan y se devuelven al paciente mediante una infusión. Estas células madre reinyectadas, crecen (y restauran) las células sanguíneas del cuerpo.

OTRAS TERAPIAS CON MEDICAMENTOS.

El trióxido de arsénico y el ácido trans – retinoico (ATRA) son medicamentos contra el cáncer que destruyen las células sanguíneas, detienen las células leucémicas en la división, o ayudan a las células leucémicas a madurar y convertirse en glóbulos blancos. Estos medicamentos se utilizan en el tratamiento de un subtipo de LMA llamado leucemia promielocítica aguda (LPA).

Un tipo de medicamento contra el cáncer llamado inhibidor de la tirosina cinasa bloquea la enzima tirosina cinasa. Con la tirosina cinasa las células madre se convierten en más glóbulos blancos (granulocitos o blastocitos) que el cuerpo necesita. Imanitib (Gleevec) es un tipo de inhibidor de la tirosina cinasa (NCI, 2013 Tratamiento).

La conducta expectante.

La conducta expectante es la vigilancia estrecha la enfermedad del paciente sin administrar ningún tratamiento hasta que los síntomas desaparezcan o cambien. A veces se usa para tratar el síndrome mielodisplásico o SMD.

La atención de apoyo.

La atención de apoyo se da al disminuir los problemas causados por la enfermedad o su tratamiento. Cuidados de apoyo pueden ser los siguientes:

Terapia de Transfusión. Una forma de dar a los glóbulos rojos, glóbulos blancos o plaquetas para reemplazar las células sanguíneas destruidas por la enfermedad o el tratamiento del cáncer. La sangre puede ser donada por otra persona o que pudo haber sido tomada de la persona anterior y se almacena hasta que se necesite.

Leucoféresis. Un procedimiento en el cual se utiliza una máquina especial para eliminar las células blancas de la sangre. La sangre es extraída del paciente y poner a través de un separador de células de sangre donde las células blancas de la sangre se eliminan. El resto de la sangre se devuelve al torrente sanguíneo del paciente (NCI, 2013 Tratamiento).

TERAPIA BIOLÓGICA.

La terapia biológica es un tratamiento que utiliza el sistema inmunológico del paciente para combatir el cáncer. Las sustancias producidas por el cuerpo o fabricados en un laboratorio para impulsar, dirigir o restaurar las defensas naturales del cuerpo contra el cáncer. Este tipo de tratamiento contra el cáncer también se llama bioterapia o inmuno terapia.

La terapia con anticuerpos monoclonales es un tipo de terapia biológica. La terapia con anticuerpos monoclonales es un tratamiento contra el cáncer que utiliza anticuerpos fabricados en el laboratorio, de un solo tipo de célula del sistema inmune. Estos anticuerpos pueden identificar sustancias en células cancerosas o sustancias normales que pueden ayudar a las células cancerosas a crecer. Los anticuerpos se adhieren a las sustancias y eliminan las células cancerosas, bloquean su crecimiento o previenen que se diseminen. Los anticuerpos monoclonales se administran por infusión.

Se pueden usar solos o para transportar medicamentos, toxinas o material radiactivo directamente a las células cancerosas.

Las células NK o asesinas naturales son células blancas de la sangre que pueden matar a las células tumorales. Estas pueden ser tomadas de un donante y dar al paciente por infusión para ayudar a eliminar las células leucémicas.

ENSAYOS CLÍNICOS.

Para algunos pacientes, la participación en un ensayo clínico puede ser la mejor elección de tratamiento. Los ensayos clínicos forman parte del proceso de investigación del cáncer. Los ensayos clínicos se realizan para determinar si los tratamientos nuevos para el cáncer son seguros y eficaces, o mejores que el tratamiento estándar.

Muchos de los tratamientos estándar actuales para el cáncer se basan en ensayos clínicos anteriores. Los pacientes que participan en un ensayo clínico pueden recibir el tratamiento estándar o estar entre los primeros en recibir un nuevo tratamiento.

Los pacientes que participan en los ensayos clínicos también ayudan a mejorar la forma de cáncer serán tratados en el futuro. Aunque los ensayos clínicos no conduzcan a tratamientos nuevos eficaces, a menudo responden a preguntas importantes y ayudan a avanzar en la investigación.

Algunos ensayos clínicos sólo incluyen a pacientes que todavía no han recibido tratamiento. Otros ensayos prueban tratamientos para los pacientes cuyo cáncer no ha mejorado. También hay ensayos clínicos que prueban nuevas maneras de impedir que el cáncer recurra, o reducir los efectos secundarios del tratamiento del cáncer.

Los ensayos clínicos se llevan a cabo en muchas partes del país. Estos se han recuperado de la base de datos de ensayos clínicos del NCI.

PRUEBAS DE SEGUIMIENTO.

Algunas de las pruebas que se usaron para diagnosticar el cáncer o para determinar el estadio del cáncer se pueden repetir. Algunas pruebas se repiten con el fin de ver qué tan bien está funcionando el tratamiento. Las decisiones sobre si continuar, modificar o suspender el

tratamiento pueden basarse en los resultados de estas pruebas. Esto a veces se llama reestadificación.

Algunas de las pruebas se seguirán repitiendo de vez en cuando después de terminado el tratamiento. Los resultados de estas pruebas pueden mostrar si la enfermedad ha cambiado o si el cáncer ha recurrido (reaparecido). Estas pruebas a veces se llaman pruebas de seguimiento o chequeos.

TRATAMIENTO POSREMISIÓN.

Una vez obtenida la remisión completa (RC), se le presentan al médico muchas opciones terapéuticas con el objetivo de prolongar la remisión completa y elevar los porcentajes de curación.

En el momento actual, existen muchas controversias sobre cuál es la mejor estrategia. Ello se debe a la aparición de series no controladas con excelentes resultados con una u otra estrategia y resultados de grandes estudios aleatorizados que no confirman lo mismo. Uno de los mayores problemas de los estudios aleatorizados es que, entre la intención de tratarlo con un esquema determinado y la complejidad del tratamiento, existen numerosas exclusiones por mal estado del paciente, negarse a hacerlo, recaídas, problemas económicos, etc., que impiden su realización, quedando al final del estudio menos del 60% de los pacientes ingresados a la aleatorización.

Las eventualidades terapéuticas pos remisión son las siguientes:

- a) Esquemas de mantenimiento por uno a dos años.
- b) Esquemas de intensificación a dosis intermedias.
- c) Esquemas de intensificación a dosis altas.
- d) Trasplante alogénico de células progenitoras.
- e) Trasplante autólogo de células progenitoras.
- f) Inmunoterapia.

g) Combinaciones de las estrategias anteriores.

CONCLUSIONES

El Síndrome de Down es la causa más frecuente de discapacidad es un trastorno genético causado por la presencia de una copia extra del cromosoma 21 por ello se le denomina también trisomía del par 21.

Se caracteriza por la presencia de un grado variable de discapacidad cognitiva y unos rasgos físicos muy peculiares que le dan un aspecto reconocible.

Aunque la génesis del Síndrome de Down involucra material genético del paciente, la mayor parte de las veces (98%) el trastorno no se hereda y su incidencia se aproxima a uno de cada 700 nacimientos, pero el riesgo varía con la edad de la madre.

Las personas con Síndrome de Down pueden presentar una serie de padecimientos médicos asociados tales como problemas cardiacos, sistema digestivo, sistema endocrino, y algunos problemas hematológicos como Leucemias, Anemias, Síndromes Mielodisplásicos y Síndrome Mieloproliferativo transitorio etc., cuyo riesgo de aparición es más alto que el de la población en general esto debido al exceso de proteínas sintetizadas por el cromosoma extra.

En su mayoría estos padecimientos tienen solución si éstos son diagnosticados a tiempo y si reciben un tratamiento adecuado.

La mejoría en los tratamientos de las enfermedades asociadas en el Síndrome de Down ha aumentado la esperanza de vida de estas personas hasta casi los 60 años de edad esto en países desarrollados. A lo largo de los últimos años se han postulado diferentes tratamientos empíricos (hormona tiroidea, hormona del crecimiento, ácido glutámico complejos vitamínicos y

Minerales sin que ninguno haya demostrado que su administración provoque ningún efecto positivo o significativo en el desarrollo motor, social, intelectual o de expresión verbal.

No existe hasta la fecha ningún tratamiento farmacológico eficaz para el Síndrome de Down; los únicos tratamientos que han demostrado una influencia significativa en el desarrollo de los niños con SD son los programas de Atención Temprana, orientados a la estimulación precoz del sistema nervioso central durante los seis primeros años de vida.

BIBLIOGRAFIA

1. A. Molinés Honrubia. 2001. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Matreno-Infantil. Las Palmas de Gran Canaria. 25 – no. 2
2. Allen, Gordon C.E., Benda, J.A. Book, C.O. Carter, C.E. Ford, E.H.Y Chu, E. Hanhart, George Jervis, W. 1961. Mongolism (correspondence). The Lancet I (7180): 775.
3. Arranz Martínez Pilar 2002. Niños y jóvenes con Síndrome de Down. Egido Editorial. ISBN 84-95879-09-3.
4. Avet – Loiseau H, Mechinaud F, Harousseau JL. 1995. Clonal hematology disorders in Down syndrome. J Pediatric Hematology Oncol , 17: 19 – 24.

5. Bennett J, Catovsky D, Daniel M, Flandrín G, Galton D, Gralnick H, Sultan C. 1976. Proposals for the classification of acute leukaemias. French –American-British (FAB) cooperative group. Br J Haematol 33(4) pp451 – 8 PMID 188440.
6. Benigno Montenegro R., Myryam Campbell B., Natalie Rodríguez Z. Revista chilena de Pediatría 2012; 83 (1): 58-67. Artículo Original.
7. Bizozero O., Johnson K., Cisco A. 1996. Radiation related leukemia in Hiroshima and Nagasaki. Med 274(20): pp: 1095 – 101 PMID 5932020.
8. Borregón, P. , Ménarquez, J., Navarro, N., Campos, M. 2013. Síndrome mieloproliferativo transitorio asociado a síndrome de Down. Actas Dermo-sifilográficas; 104: 82-3.
9. Bresters D. Reus A.C., Veermon A.J., Van Wering E.R., van der Does – van der Berg A., Kaspers G.J. 2002. Congenital leukemia: 117:513 – 24.
10. Bruwier A, Chantrain C. 2012. Hematological disorders and leukemia in children with Down syndrome. Eur J Pediat ;171:1301 – 7.
11. Buchin P.J., Levy J.S., Schullinger J.N. 1986. Down's syndrome and the gastrointestinal tract. J. Clin Gastroenterol, abril I; 8(2):111 – 4.
12. Candel I. 1999. Programa de Atención temprana. Intervención en niños con Síndrome de Down y otros problemas del desarrollo. Ed. CEPE; Madrid.

13. Cardona Marina F. 2013. Clasificación de las leucemias. Medicina interna.
14. Carl H. Smith. 1990. Hematológica pediátrica. 2nd ed. Ed. Salvat. 185-186, 188-193.
15. Carnevale A., 1993. Aspectos genéticos del Síndrome de Down. I. Ciclo de conferencias sobre Síndrome de Down. México; Instituto Jhon Langdon Down 1993: 42 – 43.
16. Cohen W. 1999. Health care guidelines for individuals with Down syndrome revision. Down syndrome Quarterly: 4(3).
17. Corretger et al Josep. 2005. Síndrome de Down: Aspectos médicos actuales. Ed.Masson, para la fundación catalana del Síndrome de Down ISBN (84 – 458 – 1504 – 0).
18. E. Lana – Elola, S.D. Watson – Scale, E.M.C. Fisher, V.L.J. Tyloulewicz. 2011. Buscando los responsables genéticos en el Síndrome de Down 4: 586 – 595.
19. Ebstein W. 1989. Ueber die acute leukamie und Pseudoleukamie. Deutsch Arch Klin Med. 44:394.
20. Epstein, C.J. 2000. El futuro de la investigación biológica en el Síndrome de Down.
21. Evans D. 1972. Down syndrome and leukemia Lancet 2(7790):pp1372 PMID 4117858.
22. Fadoo Z., Mushtaq N. 2012. Acute myeloid leukemia in children. Feb.; 62 (2):125 – 8.

23. Fernández Delgado Norma, Porfirio Hernández R. 2013. Síndrome Mielodisplásico. I. Biología y clínica. 16 (1): 5-20.
24. Ferro M.T, Hernáez R, Sordo MT et al. Chromosome 21 tandem repetition and AML1 (RUNX1) gene amplification. *Cancer Genet Cytogener* 149 (1): 11-16, 2004.
25. Flórez J. 1999. Tratamiento farmacológico del Síndrome de Down. IAMER, Madrid: 1983: pp. 209 – 228.
26. Flórez Jesús. 2013, Leucemia y Síndrome de Down. Salud y Biomedicina. Hospital universitario Marqués de valdecilla. Comisión española de leucemias infantiles.
27. Freemamn S.B., Traft L.F., Dooley K.J., Allran K., Sherman S.L. Hassold T.J., Khoory M.J., Saker D.M. 1998. Population base study of congenital heart defects in Down syndrome. 80(3): 213 – 7.
28. G. M. Clore, J.G. Omichinski, A.M. Gronenborn. 1990 *Cs duke. Edu imagines.*
29. Gale K.B., Ford A.M. 1997 Report et al. Backtriking leukemia to Birth. Identification of clonotypic gene fusion sequence in neonatal blood spots. 94: 13950 – 4.
30. Greenlee RT, Hill – Harmon MB, Murray T. et al: 2001. Cancer statics, [erratum appears in *CA cancer Clin* 2001 Mar – Apr. 51 (2): 144]. *CA cancer J Clin* 2001; 51:15-36/id=PMID 11577478.

31. Groner Y. Could mis-expression of RUNX constitute the missing link in Down syndrome leukemia? Proc Expert Workshop Biology of Chromosome 21 Genes: Toward the Genephenotype Correlations in Down syndrome. Washington 11-14, 2004, p. 18.
32. H. Avellón Liaño H., C. Mata Fernández, I. Pescador Chamorro, J. Menárquez. 2008. Anomalías hematológicas asociadas al síndrome de Down: síndrome mieloproliferativos transitorio neonatal y leucemia mielobástica congénita. Acta pediatri Esp. 66 (9): 459-463.
33. Hospital Universitario San Vicente. 2001. Estudio citogenético en niños. IATREIA, vol.15 No. 4.
34. <http://www.abrale.org.brdoencas/leucemia/lla.php>
35. <http://www.apuntes> de medicina award space.com/leucemias clasificación.htm
36. <http://www.cancer.gov/español/pdq/tratamiento> leucemia-linfoblastica-adultos/patient.
37. <http://www.cancer.org/español/cáncer/leucemia> linfocítica – crónica – guía detallada/leucemia linfocítica – crónica – early – diagnosis.
38. [http:// www.CS](http://www.CS). Duke.edu/view/imagines.
39. <http://www.leucemia> – salud – blogspot.mx

40. <http://www.leukemia> – lymphoma.org/all – mat – detail/adapt? Item – id = 6057 & sort – order = 58 cat – id = 1
41. [http://www.nhs.uk/conditions Down's syndrome/pcges/causes.aspx](http://www.nhs.uk/conditions/Down's%20syndrome/pcges/causes.aspx).
42. [http://www.ornl.gov/sci/techresource/human.Genome/launchpad/chrom 21 Shtml](http://www.ornl.gov/sci/techresource/human.Genome/launchpad/chrom%2021%20Shtml).
43. <http://sites/sindrome> de down19/genetic.
44. http://es.wikipedia.org/wiki/leucemia_linfoide_aguda
45. [http://es.wikipedia.org/wiki/leucemia _ mieloide _aguda](http://es.wikipedia.org/wiki/leucemia_mieloide_aguda).
46. Ito E, Toki T. Transgenic expression of BACH1 results in megakaryocytic lineage impairment. Proc Expert Workshop Biology of Chromosome 21 Genes: Toward the Gene –Phenotype Correlations in Down syndrome. Washington 11-14, 2004, p. 15.
47. J. Sans- Sabrafen, C. Besses. Hematología Clínica. 4ta ed. Editorial Harcourt. Capítulo 15 Síndromes mieloproliferativos crónicos (I). Policitemia vera y trombocitopenia esencial. 301-329.
48. Jenal A., Thomas A., Murray T., Thun M., 2002. Cancer statistics, CA cancer d. clin 52:23 lid = PMID 11814064.
49. Josep M. Corretger et al 2005. Síndrome de Down: Aspectos médicos actuales. Ed. Masson, para la fundación Catalana del Síndrome de Down. ISBN 84-458-1504-0.

50. Leone G., Mele L., Pulsoni A., et al: 1999. The incidence of secondary leukemias hematological 84:937 19 = PMIDID 10507043.
51. Linet M.S., 1985. Epidemiologic Aspects. Oxford University press, New York.
52. M. Andrés, B. Fernández, R. Fernández – Delgado. 2012. Alteraciones hematológicas en las personas con Síndrome de Down. Vol. 68 no. 6. p 421.
53. McElwaine S, Mulligan C, Groet J, et al. Microarray transcript profiling distinguishes the transient from the acute type of megakaryoblastic leukemia (M7) in Down syndrome, revealing PRAME as a specific discriminating marker.
54. Naegeli O. 1900. Über rholes Knuchenmark und Myeloblasten. Deutsch Med wochenschr 26:287.
55. (NCI) Instituto Nacional del cáncer 2013. Registro de ensayos clínicos. PDQ (base de datos del NCI Bethesta, MD 20892-8322).
56. (NCI) Instituto Nacional del cáncer 2013. Leucemia mieloide aguda y otras neoplasias mieloides malignas infantiles: Tratamiento. PDQ.
57. Odom L.F. 1995. Acute myeloid leukemia in children. New York: Churchill Livingstone.

58. Ortega JJ. Leucemias Agudas en niños. En: Sans-Sabrafen J. Hematología clínica. Mosby/Doyma Libros. 3ra. Ed. Barcelona. 1994; 320-330.

59. Ortega JJ. Tratamiento de las Leucemias Agudas Linfoblásticas en el niño. Problemas actuales. Simposium: Leucemia Aguda Linfoblástica. Problemas actuales. XXXVIII Reunión de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia. Málaga 7-9 Noviembre.

60. Pitaluga G. Morfología de la sangre. En: M.V. Fresneda, editor. Clínica y Laboratorio. Cuba: Pitaluga G, 1947; 1-56.

61. Roque García W., Morán – Obregón N., Rodríguez Acosta M., Gutiérrez – Díaz A. 2013. Leucemia Congénita. Revista Cubana de hematología e Inmunología vol. 29 No.4.

62. Sanz G, Sanz M., Vallespi. 1989. Two regresions models and scoring system for predicting survival and planing treatment in myelodisplastic syndromes: Blood 74 (1): pp 395 – 408 PDMI 2752119.

63. Sindor SD., 1997. Down syndrome. A review of the literature. ; 84: 5279 – 5285.

64. Siegfred M, Pueschel. 2002 Syndrome de Down: hacia un future major, Ed Masson ISBN 1 – 55766 – 4.

65. Thimon M., Gill H., Burnet Mbangkollo.1993 Rearrangement of the MLL gene in acute lymphoblastic syndromes and acute nonlymphocytic leukemia 4 (3): pp 35 – 45 PDMI 3950675.

66. Tordecilla Juan C. , Natallie Rodríguez Z. ,Patricia Álvarez A. , Luis Velozo. 2003. Síndrome de Down, trastorno mieloproliferativo transitorio y fibrosis hepática. Rev. Chil. Pediatr 74 (1); 64-69. ISSN 0370-4106.
67. Tower RL, Spector LG. 2007. The epidemiology of childhood leukemia with a focus of birth weight and diet. Crit Rev. Clin Lab. Sci; 44 (3): 203 – 42.
68. Van Baren N, Chambost H, Ferrant A et al. PRAME, a gene encoding an antigen recognized on a human melanoma by cytolytic T cells, is expressed in acute leukemia cells. Br J Haematol 102: 1376-1379, 1998.
69. Van der Linden MH, Creemers S, Pieters R. 2012. Diagnosis and management of neonatal leukemia seminars fetal neonatal Med. 17: 192 – 5.
70. Vardiman J, Harris N, Brunning R. 2002. The world Health Organization classification of the myeloide neoplasm. Blood 100 (7): pp 229 – 302.
71. Voormor J, Chintagumpala M. 2002. Leukemia and cancer in neonates. Semin Fetal Neonatal Med. Agu; 17(4):183 – 4.
72. Zuhlke C, Thies J, Braulke I, Reis A, Schirren C. 1994. Down syndrome and male fertility 96: 324 – 6.
73. Zweidler-Mckay PA, Hilden JM, 2008. The ABCs of infant leukemia.Curr Pobl Pediatr Adolescent Health Care; 38:79-94.

