

Anomalías hematológicas asociadas al síndrome de Down: síndrome mieloproliferativo transitorio neonatal y leucemia mieloblástica congénita

H. Avellón Liaño, C. Mata Fernández¹, I. Pescador Chamorro¹, J. Menárquez Palanca²

¹Sección de Oncohematología Infantil. Hospital Materno-Infantil «Gregorio Marañón».

²Servicio de Anatomía Patológica. Hospital General Universitario «Gregorio Marañón». Madrid

Resumen

La asociación entre síndrome de Down y anomalías hematológicas es bien conocida. En el periodo neonatal son frecuentes las alteraciones inespecíficas (neutrofilia, trombocitopenia y policitemia), pero la entidad más importante clínicamente es el síndrome mieloproliferativo transitorio (SMPT), casi exclusivo de recién nacidos con fenotipo Down. Se presentan dos casos de recién nacidos con este fenotipo con hiperleucocitosis, en uno de ellos asociada además a colestasis y lisis tumoral.

Palabras clave

Síndrome de Down, leucemia transitoria, leucemia mieloblástica aguda, *GATA-1*

Introducción

En los últimos años se ha desarrollado un gran interés por la patogenia de las enfermedades hematológicas en los niños con síndrome de Down. Es bien conocido el riesgo incrementado respecto a la población general de desarrollar una leucemia aguda en los primeros años de vida. También en el periodo neonatal se han observado diversas anomalías hematológicas (que son, por orden de frecuencia, neutrofilia, trombocitopenia y policitemia), además de otras alteraciones presentes en recién nacidos con retraso de crecimiento intrauterino (y en las trisomías 13 y 18), como son la neutropenia (leve y transitoria), la trombocitosis y el aumento del número de eritrocitos (con o sin policitemia). Sin embargo, el trastorno de mayor importancia clínica en el periodo neonatal es, sin duda, el síndrome mieloproliferativo transitorio (SMPT), leucemia transitoria o mielopoyesis anormal transitoria¹.

Los neonatos afectados de SMPT 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 en la mayor parte de los pacientes la entidad es asintomática, por lo que es difícil conocer su incidencia, al no diagnosticarse en tales casos. La sintomatología que pueden presentar es la

Abstract

Title: Hematological abnormalities associated with Down syndrome: transient myeloproliferative disorder and congenital acute myeloblastic leukemia

It is known that Down syndrome is frequently associated with hematological abnormalities. In newborn infants, it is not unusual to find nonspecific features (neutrophilia, thrombocytopenia, polycythemia), but the entity of the greatest clinical importance is transient myeloproliferative disorder (TMD), which is observed almost exclusively in neonates with Down syndrome. Two newborns with Down syndrome are presented. They were studied for hyperleukocytosis, in one case, associated with cholestasis and tumor lysis syndrome.

Keywords

Down syndrome, transient leukemia, acute myeloblastic leukemia, *GATA-1*

derivada de la infiltración de la médula ósea y diversos órganos, así como de la lisis tumoral, y pueden llegar incluso a requerir tratamiento médico de soporte o citorreductor, aunque la mayor parte de los casos remiten de forma espontánea; no obstante, hasta un 25% de los casos puede desarrollar una leucemia mieloide aguda tipo Down en los primeros años de vida.

Material y métodos

Se presentan dos casos de reciente diagnóstico en nuestro hospital, que evidencian la gran variabilidad en el comportamiento y la evolución de esta enfermedad.

Caso 1

Neonata con fenotipo Down, que ingresa a las 48 horas de vida en la unidad de neonatología por presentar una leucocitosis extrema detectada en la analítica. Fruto de un embarazo controlado con sospecha ecográfica de síndrome de Down. Parto eutócico a término. Apgar 9/9. Sin factores de riesgo infeccioso perinatal. Entre los antecedentes familiares cabe destacar únicamente que la madre tenía 40 años de edad. En la exploración física presenta fenotipo de síndrome de Down, Petequias en el miembro inferior derecho y angioma escapular izquierdo. En la

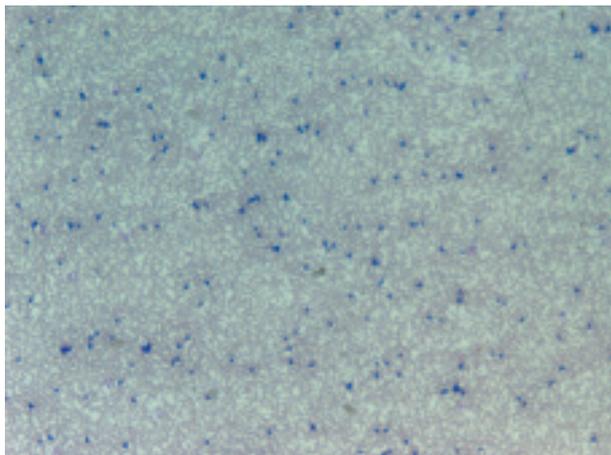


Figura 1. Extensión de sangre periférica del paciente del caso 1: numerosas células de aspecto blástico

auscultación cardiopulmonar se detecta un soplo sistólico II-III/VI (foramen oval permeable y ductus arterioso persistente); la ventilación bilateral es aceptable, el abdomen es blando y deprimible; asimismo, se observa una hepatomegalia a 3 cm y una esplenomegalia a 2 cm del reborde costal.

En el hemograma realizado a las 48 horas de vida se observaron los siguientes parámetros: hemoglobina 15 g/dL, hematocrito 46%, plaquetas 111.000/mm³ leucocitos 59.800/mm³ (linfocitos 25%, neutrófilos 57%). En el análisis de extensión de sangre periférica (figura 1) se detecta una serie roja con abundantes poiquilocitos, esquistocitos, y una serie blanca con un 70% de blastos. Se descarta un déficit de piruvato-cinasa. El estudio de la población blástica de sangre periférica muestra un 70% de blastos con morfología megacarioblástica (figuras 2 y 3) e inmunofenotipo CD4/34/4/7/33/38/41/61/71+, compatible con leucemia mieloblástica aguda (LMA) megacarioblástica, o SMPT neonatal, en el contexto de un síndrome de Down; esta última posibilidad está apoyada por la menor presencia de blastos en la médula ósea (60%) que en sangre periférica. Desde el punto de vista citogenético, se observa en todas las metafases analizadas un cariotipo 47 XX (+21), sin otras alteraciones. No se pudo realizar en el momento del diagnóstico el estudio de la mutación *GATA-1*.

A los 19 días de vida muestra un incremento progresivo de la hepatomegalia con datos analíticos de colestasis hepática (hiperbilirrubinemia directa 28,7 mg/dL, GOT 431 UI/L, GPT 609 UI/L, fosfatasa alcalina 246 UI/L, GGT 240 UI/L), junto con LDH 2.400 UI/L, ácido úrico 8,8 mg/dL, y elevación del potasio y del fósforo. Asocia además trombopenia (mínimo 34.000 plaquetas/mm³) y anemia brusca, que requieren transfusión de concentrado de hemáties y plaquetas. En la ecografía abdominal se constata una hepatomegalia homogénea sin lesiones focales, con tamaño del bazo en el límite alto de la normalidad, así como una discreta hiperecogenicidad de las bases de las pirámides renales en relación con la gran eliminación de proteínas fetales. Como parte del diagnóstico diferencial se realizan serologías para virus hepatotropos y determinación de citomegalovirus en orina, que resultan negativas. Se repite la extensión de sangre

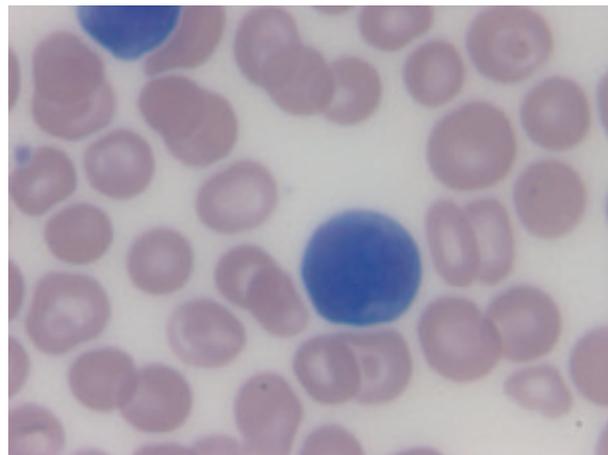


Figura 2. Células de morfología megacarioblástica (detalle de la figura 1)

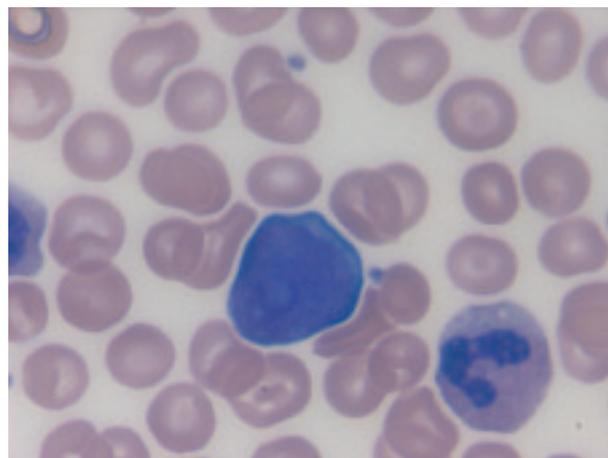


Figura 3. Célula de morfología megacarioblástica

periférica, y se observa que ha disminuido el porcentaje de blastos hasta a un 10%. Esta situación se interpreta como infiltración extramedular del SMPT (predominantemente hepática), por lo que a los 26 días de vida se decide iniciar tratamiento citorreductor con arabinósido de citosina durante 7 días y tratamiento de soporte (hiperhidratación e hipouricemiantes), con progresiva mejoría clínica, ecográfica y analítica de la función hepática. Presenta un cuadro de pancitopenia febril posquimioterapia, que precisa antibioterapia de amplio espectro en espera de los resultados de los cultivos, que fueron negativos. En los días posteriores la paciente presenta una recuperación de la pancitopenia, con normalización de las tres series, por lo que es dada de alta, en tratamiento por su colestasis con fenobarbital, vitaminas liposolubles y ácido ursodesoxicólico. Presenta mejoría clínica y analítica de su colestasis, que en la actualidad está resuelta. Ahora tiene 7 meses de edad y, desde el punto de vista hematológico, presenta normalidad en las tres series (la mutación *GATA-1* fue determinada cuando se encontraba en remisión citológica completa, por no disponer previamente del procedimiento, y fue negativa).

Caso 2

Neonato con fenotipo Down, nacido a término, que ingresa procedente de la planta de obstetricia a las 50 horas de vida por una hiperbilirrubinemia de 20,2 mg/dL. La gestación fue controlada y no presentó incidencias. El parto fue eutócico y a término con un test de Apgar de 9/9, sin factores de riesgo infeccioso perinatal. En la exploración física muestra buen estado general, hipotonía axial, ictericia hasta la mitad de las extremidades y hepatomegalia a 2 cm del reborde costal sin esplenomegalia.

Se trata con fototerapia, y se normalizan las cifras de bilirrubina en 24 horas. A las 48 horas del ingreso se produce un empeoramiento del estado general, con distensión abdominal, hipoxemia, subictericia, incremento de la hepatomegalia hasta 3 cm bajo el reborde costal, polo esplénico palpable y aparición de lesiones papulosas eritematosas que desaparecen con la vitropresión en la cara y el cuello. Ante los datos analíticos (proteína C reactiva [PCR] de 4,5 mg/dL, con hemograma no valorable), se inicia tratamiento antimicrobiano con ampicilina y gentamicina, que se mantiene durante 10 días, permaneciendo afebril y con negatividad de los hemocultivos y disminución de la PCR. A los 11 días de vida, ante la persistencia de las lesiones cutáneas craneocervicales, se realiza un control analítico; los resultados del hemograma son: hemoglobina 12,7 g/dL, hematocrito 38,1%, plaquetas 9.000/mm³ y leucocitos 57.200/mm³ (fórmula no realizada). La coagulación es normal y en la bioquímica destaca una bilirrubina total de 4,1 mg/dL (directa 1,7 mg/dL), GGT 766 UI/L, albúmina 2,7 mg/dL; GOT, GPT y fosfatasa alcalina normales, y PCR 2,5 mg/dL. La extensión de sangre periférica muestra un 90% de blastos, de morfología M1, y la tinción con peroxidasa fue positiva en el 25% de los blastos. El inmunofenotipo en sangre periférica fue positivo para CD34/CD33/CD13/CD117/CD14/CD15/-CD4+, marcadores compatibles con LMA, sin completar criterios fenotípicos para ningún subtipo de la clasificación FAB, lo que podía corresponder también a un SMPT. No se pudo realizar el estudio de las mutaciones en el gen *GATA-1* en el momento del diagnóstico. Se inicia tratamiento de soporte con hiperhidratación como profilaxis del síndrome de lisis tumoral (los controles bioquímicos fueron normales). Precisa varias transfusiones de hematíes y plaquetas a causa de la anemia y las plaquetopenias severas, con unas cifras mínimas de hemoglobina de 6,8 g/dL y 9.000 plaquetas/mm³. Aumentan los signos de colestasis con bilirrubina directa máxima de 4,6 mg/dL y hepatomegalia sin signos de infiltración tumoral, y llama la atención una trombosis de la vena porta izquierda, por lo que se realiza un estudio de trombofilia, descartándose inicialmente una hiperhomocisteinemia y la existencia de mutación en la MTHFR, el factor V de Leyden y mutación en el F II. Están pendientes de resultado los factores pretrombóticos al haberlos realizado 3 meses después del cuadro agudo. En días sucesivos se aprecia una disminución progresiva de la hepatosplenomegalia, palpándose en el momento del alta el hígado a 2 cm del reborde costal y el polo esplénico. En el hemograma de control al alta presenta una cifra de hemoglobina de 14 g/dL, plaquetas 164.000/mm³

y leucocitos 6.600/mm³, con una fórmula leucocitaria normal, y normalización de las enzimas hepáticas, con franca disminución de la bilirrubina a 2,9 mg/dL, siendo la bilirrubina directa de 1,9 mg/dL.

Discusión

La anomalía más habitual en los neonatos con fenotipo Down es la neutrofilia, que está presente en la mayoría de los casos². Le sigue en frecuencia la trombocitopenia, que suele ser autolimitada y se resuelve en las primeras semanas de vida, dando paso a una fase de trombocitosis³. La tercera anomalía en orden de frecuencia es la policitemia, que aparece en el 8-64% de los casos. Se han descrito concentraciones elevadas de eritropoyetina en el cordón umbilical de neonatos con síndrome de Down⁴, que podría deberse a la hipoxemia intraútero (especialmente en casos de crecimiento intrauterino retardado), sin olvidar la contribución de las posibles cardiopatías congénitas, presentes con frecuencia en niños con síndrome de Down.

En ocasiones se ha descrito macrocitosis⁵, sin que se haya definido una causa de ésta, aunque en la mayoría de los casos el volumen corpuscular medio es normal. Se han comunicado también casos de leucopenia, especialmente una disminución del número de linfocitos B⁶.

Los neonatos con fenotipo Down pueden presentar también neoplasias hematológicas y trastornos afines, con blastos en sangre periférica y/o médula ósea, de presentación clínica y pronóstico variables. Durante los primeros días de vida puede ser difícil establecer un diagnóstico fiable, ya que muchos neonatos con síndrome de Down sanos, especialmente los nacidos pretérmino, pueden mostrar cambios mielodisplásicos sutiles y algunas células de aspecto blástico circulantes.

La leucemia aguda congénita se define como la que aparece entre el nacimiento y las 4 semanas de vida. Es una entidad altamente infrecuente en el periodo neonatal, aunque constituye la segunda neoplasia más habitual en esta etapa de la vida, y la principal causa de mortalidad oncológica en recién nacidos⁷. En un 80% de los casos se trata de leucemias mieloblásticas, con predominio de las formas mielomonocíticas. Clínicamente, suelen presentarse con hiperleucocitosis, hepatosplenomegalia y lesiones cutáneas, y el pronóstico es generalmente malo, con una supervivencia a los 2 años inferior al 25%⁸, aunque se han comunicado casos de remisión espontánea⁹. La asociación entre síndrome de Down y leucemia aguda está bien definida, y estos pacientes presentan un riesgo 10-20 veces mayor que la población general de sufrir una LMA¹⁰. Las características de la leucemia en el síndrome de Down resultan singulares y diferenciadas de la población general, por lo que se habla frecuentemente de «leucemia mieloblástica del síndrome de Down». Suele aparecer entre el primer y el cuarto año de vida, con un promedio de edad de 1,8 años¹¹, aunque también hay casos de presentación congénita (que obligan a hacer un diagnóstico diferencial con el SMPT). A diferencia de lo que ocurre en la población general, suele tratarse de una

leucemia megacarioblástica (M7 en la clasificación FAB)¹², que a menudo (casi en un 70% de los casos)¹³ viene precedida por una fase de síndrome mielodisplásico de comportamiento y terapéutica muy similares a los de la propia leucemia. El concepto de «leucemia mieloblástica tipo Down» como entidad diferenciada se reafirma con el hallazgo de mutaciones del gen *GATA-1* en gran parte de los pacientes, las cuales parecen ser responsables del inicio de la leucemogénesis¹⁴, así como del SMPT, cuya relación con la leucemia se discutirá más adelante. Cabe resaltar que en la leucemia mieloblástica tipo Down la respuesta a la quimioterapia es mejor, con especial sensibilidad al arabinósido de citosina¹⁵ y una mejor supervivencia a largo plazo (de un 80% a los 5 años)¹⁶⁻¹⁸. La principal causa de resultados desfavorables, a diferencia de lo que sucede en la población general, no es la recidiva de la enfermedad ni la resistencia al tratamiento, sino la mayor susceptibilidad de estos individuos a la toxicidad de los agentes citorreductores¹⁵.

El SMPT neonatal, diagnóstico final de los dos casos presentados, es una anomalía casi exclusivamente asociada al síndrome de Down, aunque se han descrito algunos casos en neonatos con cariotipo normal, pero que muestran trisomía del par 21 circunscrita a un clon de células hematopoyéticas en expansión^{19,20}. Su incidencia en los neonatos con síndrome de Down se encuentra en torno al 10%¹⁵, aunque quizá se subestime debido a la presencia de formas asintomáticas que no llegan a detectarse, por lo que diversos trabajos han sugerido la necesidad de realizar un hemograma y una extensión de sangre periférica a los neonatos con trisomía 21 para su detección. La presentación clínica más frecuente es a lo largo del periodo neonatal, si bien puede presentarse intraútero, en cuyo caso reviste muy mal pronóstico²¹ (con hidropesía fetal y anemia severa, habiéndose comunicado algunas regresiones). Durante el periodo neonatal existen formas leves con muy poca o ninguna expresividad clínica, presencia de células blásticas y escasa o nula leucocitosis. Si aparece sintomatología, ésta se deriva de la infiltración de órganos y de la lisis tumoral, y en la sangre periférica se aprecia una notable hiperleucocitosis. Clásicamente, suele afectarse la piel, con diversos tipos de lesiones, como petequias y exantemas habitualmente inespecíficos (placas eritematosas). Aparece también hepatosplenomegalia en grado variable, como resultado de la infiltración blástica de estos órganos, que a largo plazo puede comportar el desarrollo de una fibrosis hepática (por la secreción de factores de crecimiento por los megacarioblastos)²². Se han descrito también síndromes de insuficiencia respiratoria y cuadros que remedan una sepsis neonatal precoz (como en nuestro primer paciente), derrames pericárdicos, pleurales y ascitis¹⁶ (posible reflejo de una hipertensión portal). En las determinaciones bioquímicas se encuentran signos de lisis tumoral y de colestasis hepática. La serie roja puede ser normal o apreciarse una discreta anemia, con cifras de plaquetas generalmente anormales (trombopenia o trombocitosis). A menudo se observan características morfológicas mielodisplásicas, como hematíes nucleados y plaquetas gigantes. Las células blásticas en sangre periférica presentan generalmente marcadores de célula progenitora

mieloide (CD33, CD34) junto con algunos propios de la serie megacarioblástica (CD41, CD61) y eritroide (CD235A, glicoforina)¹⁶, y característicamente el número de blastos es mayor en sangre periférica que en la médula ósea; sin embargo, el aspirado de médula ósea no suele ser necesario para llegar al diagnóstico, salvo en los pacientes en que las alteraciones no remiten en los primeros meses de vida, y en los casos severos en los que es preciso diferenciar el cuadro de una verdadera leucemia congénita. En la mayoría de los casos la entidad remite espontáneamente en los 3 primeros meses de vida sin precisar tratamiento, salvo medidas sintomáticas y de soporte. Los casos que precisan tratamiento se benefician del empleo de arabinósido de citosina (10-20 mg/m²/día durante 7 días), como en el primer caso descrito. El pronóstico en general es bueno, aunque la mortalidad global asciende hasta un 20%²³. Los factores pronóstico de mala evolución son un recuento celular muy elevado en el momento del diagnóstico y una afectación hepática severa que puede conllevar el fracaso del tratamiento.

La frontera entre la leucemia mieloblástica congénita y el SMPT es poco clara, aunque se han publicado criterios clínicos al respecto²⁴. Son rasgos más típicos de leucemia una mayor afectación del estado general en el momento del diagnóstico y una intensa infiltración difusa de diversos órganos por los blastos, con una hepatomegalia más pronunciada, pancitopenia más intensa, y presencia de lesiones cutáneas muy extensas que a menudo adoptan el característico patrón de *blueberry muffin baby*, con nódulos rojo-azulados múltiples²⁵ (aunque no es patognomónico, ya que se observa en otros trastornos congénitos de la hematopoyesis), y la afectación del sistema nervioso central. Orientan hacia el SMPT un mejor estado general, lesiones cutáneas inespecíficas, las mayores cifras de blastos en sangre periférica que en médula ósea²⁶, su capacidad para diferenciarse *in vitro* en granulocitos normales y la ausencia de anomalías en el cariotipo de éstos, salvo la trisomía 21²⁷. De todos modos, casi un 25% de los SMPT evolucionan hacia una leucemia mieloblástica tipo Down (aunque la frecuencia exacta con la que esto ocurre no está clara). La transformación puede acontecer incluso en los cuadros que previamente parecían haber remitido.

Desde el punto de vista de la genética molecular, hay un dato que apoya que el SMPT y la leucemia mieloblástica en la trisomía 21 son estadios evolutivos diferentes de un mismo espectro patogénico: para ambas entidades se han descrito mutaciones del gen *GATA-1* en la práctica totalidad de los casos. *GATA-1* es un protooncogén codificante de un factor de transcripción que regula la proliferación de las series eritroide y megacarioblástica²⁸. Algunas mutaciones congénitas de este gen se han asociado también a trombopenias y anemias disritropoyéticas²⁹. Se cree que en una primera fase varias mutaciones distintas del gen sobre diversas líneas celulares originarían el SMPT, por lo que en su comienzo es un trastorno policlonal, que evoluciona hacia un clon predominante. En la mayoría de los pacientes el clon de células afectado desaparece, pero en los pocos casos en que tras una aparente remisión evolucionan hacia leucemia mieloblástica se postula que una

subpoblación del clon dominante persiste de forma latente en la médula ósea, acumulando otras alteraciones genéticas que conllevarían la progresión hacia la leucemia aguda, tras un estadio previo de síndrome mielodisplásico³⁰. Así pues, se puede considerar el SMPT como un trastorno preleucémico, y el estudio de la enfermedad mínima residual podría predecir qué pacientes tienen riesgo de desarrollar leucemia. Se han descrito algunas mutaciones predisponentes a la leucemogénesis, como la sobreexpresión del gen *WT1* (asociado al tumor de Wilms), cuya falta de normalización en sangre periférica tras el SMPT se asocia al desarrollo de leucemia aguda³¹. Sin embargo, se necesitan más estudios para determinar otros posibles factores de riesgo y las alteraciones capaces de inducir dicha progresión. ■

Bibliografía

- Massey GV. Transient leucemia in newborns with Down syndrome. *Pediatr Blood Cancer*. 2005; 44: 29-32.
- Henry E, Walker D, Wiedmeyer SE, Chrstensen RE. Haematological abnormalities during the first week of life among neonates with Down syndrome: data from a multihospital healthcare system. *Am J Med Genetics*. 2007; 143 Supl A: 42-50.
- Kivivuori SM, Rajantie J, Siimes MA. Peripheral blood cell counts in infants with Down's syndrome. *Clin Genet*. 1996; 49: 15-19.
- Widness JA, Puschel SM, Pezzullo JC, Glemons GK. Elevated erythropoietin levels in cord blood of newborns with Down's syndrome. *Biol Neonate*. 1994; 66: 50-55.
- David O, Fiorucci GC, Tosi MT, Altare F, Valori A, Saracco P, et al. Hematological studies in children with Down syndrome. *Pediatr Hematol Oncol*. 1996; 113: 271-275.
- De Hingh YC, Van der Vossen PW, Gemen EF, Mulder AB, Hop WC, Brus F, et al. Intrinsic abnormalities of lymphocyte counts in children with Down's syndrome. *J Pediatr*. 2005; 147: 744-747.
- Isaacs H Jr. Fetal and neonatal leukaemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003; 25: 348-361.
- Bresters D, Reus AC, Veerman AJ, Van Wering ER, Vander Does-Vanden Berg A, Kaspers GJ. Congenital leukaemia: the Dutch experience and review of the literature. *Br J Haematol*. 2002; 117(3): 513-524.
- Weintraub M, Kaplinsky C, Amarigalio N, Rosner E, Brok-Simoni F, Rechavi G. Spontaneous regression of congenital leukemia with an 8:16 translocation. *Br J Haematol*. 2000; 111(2): 641-643.
- Hasle H, Clemmensen IH, Mikkelsen M. Risk of leukaemia and solid tumors in individuals with Down's syndrome. *Lancet*. 2000; 355: 165-169.
- Creutzung U, Reinhardt D, Diekamp S, Dworzak M, Stary J, Zimmermann M. AML patients with Down syndrome have a high cure rate with AML-BFN therapy with reduced dose intensity. *Leukemia*. 2005; 19: 1.355-1.360.
- Lange B. The management of neoplastic disorders of haematopoiesis in children with Down's syndrome. *Br J Haematol*. 2000; 110: 512-524.
- Webb D, Roberts I, Vyas P. Haematology of Down syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007; 92: 403-407.
- Hitzler J, Cheung J, Li Y, Scherer S, Zipursky A. GATA1 mutations in transient leukaemia and acute megakaryoblastic leukaemia of Down syndrome. *Blood*. 2003; 101: 4.301-4.304.
- Taub JW, Ge Y. Down syndrome, drug metabolism and chromosome 21. *Pediatr Blood Cancer*. 2005; 44: 33-39.
- Lampkin BC, Woods WG, Buckley JD, Hammond GD. Preliminary results of intensive therapy of children and adolescents with acute nonlymphocytic leukaemia: a Childrens Cancer Study Group report. *Hamatol Bluttransf*. 1990; 33: 210-214.
- Lie SO, Jonmundson G, Mellender L, Siimes MA, Yssing M, Gustafsson GA. Population based study 272 children with acute myeloid leukaemia treated on to consecutive protocols with different intensity: best outcome in girls, infants and children with Down's syndrome. *Br J Hematol*. 1996; 94: 82-88.
- Rao A, Hills RK, Stiller CE, Gibson BE, De Graaf SS, Hann IM, et al. Treatment for myeloid leukaemia of Down syndrome: population-base experience in the UK and results from the Medical Research Council AML 10 and AML 12 trials. *Br J Haematol*. 2006; 132: 576-583.
- Bastida Vilá P, Olivé Oliveras C, Díaz de Heredia Rubio C, Ortega Aramburu JJ. Síndrome mieloproliferativo transitorio neonatal en ausencia de síndrome de Down. *An Pediatr (Barc)*. 2004; 61(6): 546-550.
- Richards M, Welch J, Watmore A, Readett D, Vora AJ. Trisomy 21 associated transient neonatal myeloproliferation in absence of Down syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1998; 79(3): 215F-217F.
- Robertson M, De Jong G, Mansvelt E. Prenatal diagnosis of congenital leukaemia in a fetus at 25 weeks' gestation with Down syndrome: case report and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003; 21: 486-489.
- Schwab M, Niemeier C, Schwarzer U. Down syndrome transient myeloproliferative disorder and infantile liver fibrosis. *Med Pediatr Oncol*. 1998; 31: 159-165.
- Massey GV, Zipursky A, Chang MN, Doyle JJ, Nassim S, Taub JW, et al. A prospective study of the natural history of transient leukaemia (TL) in neonates with Down's syndrome (DS): Children's Oncology Group (COG) study POG-9481. *Blood*. 2007; 107: 4.606-4.613.
- Hayashi Y, Eguchi M, Sugita K, Nakazawa S, Sato T, Kojimas S, et al. Cytogenetic findings and clinical features in acute leucemia and transient myeloproliferative disorder in Down's syndrome. *Blood*. 1988; 72: 15-23.
- De Tar MW, Dittman W, Gilbert J. Transient myeloproliferative disease of the newborn: case report with placental, cytogenetic and flow cytometric findings. *Human Pathol*. 2005; 31(3): 397-398.
- Nagao T, Lampkin BC, Hugh G. A neonate with Down's syndrome and transient abnormal haematopoiesis: serial blood and bone marrow studies. *Blood*. 1970; 36: 443-447.
- De Alarcon PA, Patil S, Goldberg J, Allen JB, Shaw S. Infants with Down's syndrome. Use of cytogenetic studies and in vitro colony assay for granulocyte progenitor to distinguish acute non-lymphoblastic leukaemia from a transient myeloproliferative disorder. *Cancer*. 1987; 60: 987-993.
- Stachura DL, Chou ST, Weiss MJ. Early block to erythromegakaryocytic development conferred by loss of transcription factor GATA-1. *Blood*. 2006; 107: 87-97.
- Greene M, Mundschaug G, Wechsler J, McDevitt M, Gamis A, Karp J, et al. Mutations of GATA-1 in both transient myeloproliferative disorder and acute megakaryoblastic leukaemia of Down syndrome. *Blood Cells Mol Dis*. 2003; 31: 351-356.
- Hitzler JK. Acute megakaryoblastic leukaemia in Down's syndrome. *Pediatr Blood Cancer*. 2007; 49: 1.066-1.069.
- Hasle H, Luna B, Nyvold CG, Hokland P, Ostergaard M. WT1 gene expression in children with Down syndrome and transient myeloproliferative disorder. *Leukemia Research*. 2006; 30: 543-546.