

Neonato de 36 horas de vida con insuficiencia respiratoria aguda e hipoglucemia

36-hour-old neonate with acute respiratory failure and hypoglycemia

Amaia Arambarri¹, Nerea Uresandi¹, Carmen González¹, Nagore Argoitia¹, José R. Furundarena¹, Irene Pérez², Jose L. Eguiburu², Mercedes Rey³, Lourdes Aguirrezabala¹, María Civeira¹, Alasne Uranga¹, Laida Ondarra¹ y Carlos M. Panizo¹

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia; ²Servicio de Genética; ³Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Donostia, Donostia, Gipuzkoa, España
Este caso clínico pertenece al LXV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH) / XXXIX Congreso de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH), 2023

Resumen

Se presenta el caso de un varón de 36 horas de vida, sin antecedentes personales ni familiares de interés y sin incidencias durante el parto, que debuta con hipoglucemia e insuficiencia respiratoria aguda. En el hemograma, se objetiva una leucocitosis sin anemia ni trombopenia y en la morfología de sangre periférica (SP) se detecta un 30% de células inmaduras y displasia plaquetar. Ante los hallazgos, se prosigue con el estudio en SP. Mediante citometría de flujo se detecta un 44.05% de células inmaduras de estirpe hematopoyética (CD45+het, CD34+het, y CD117) que expresan antígenos sugestivos de diferenciación megacarioblástica (CD9+het, CD42b, CD42a, CD61cyt+het, CD41cyt+het y CD36). El estudio citogenético revela 47,XY,+21[29]/46,XY[5], y en el estudio genético de aneuploidías mediante reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa fluorescente (QF-PCR) se detecta una trisomía 21. Finalmente, el análisis de secuenciación masiva detecta una variante probablemente patogénica en el gen GATA1(NM_002049.4):c.158_159 insTGCAG, p.(Thr54Alafs*85) con una VAF del 56%. Con todo ello se llega al diagnóstico de Mielopoyesis Anormal Transitoria asociada al síndrome de Down (TAM). La TAM es un síndrome preleucémico transitorio neonatal causado por una proliferación clonal de progenitores megacariocíticos en el hígado fetal. Se asocia, en todos los casos, a una mutación en el gen GATA1, y se presenta exclusivamente en neonatos con síndrome de Down. Con una presentación clínica heterogénea y una incidencia de alrededor del 30%, la mitad de ellos silentes, es importante su diagnóstico para evitar pruebas cruentas, actuaciones terapéuticas innecesarias y establecer un seguimiento adecuado. Hasta un 20% de los casos evolucionan a una leucemia mieloide aguda (LAM) asociada a síndrome de Down en los primeros 3 años de vida, tal y como ocurrió en el segundo caso que se expone en el presente artículo.

Palabras clave: Neonato. Síndrome de Down. Trisomía 21. Mielopoyesis anormal transitoria. Leucemia mieloide aguda asociada a síndrome de Down. GATA1.

Abstract

We present the case of a 36-hour-old male, with no personal or family history of interest and no incidents during delivery, who presents with hypoglycemia and acute respiratory failure. In the blood count, leukocytosis is observed without anemia or thrombopenia and in the peripheral blood (PB) morphology, 30% immature cells and platelet dysplasia are detected. Given the findings, the study in PB continues. Using flow cytometry, 44.05% of immature hematopoietic cells (CD45+het, CD34+het,

*Correspondencia:

Amaia Arambarri

E-mail: amaia.arambarrioyarzal@osakidetza.eus

Fecha de recepción: 04-04-2024

Fecha de aceptación: 08-04-2024

DOI: 10.24875/SANGRE.M24000010

Disponible en internet: 26-06-2024

Sangre. 2024;43(1):11-20

www.revistasangre.com

0036-4355 / © 2024 Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

and CD117) are detected that express antigens suggestive of megakaryoblastic differentiation (CD9+het, CD42b, CD42a, CD61cyt+het, CD41cyt+ het and CD36). The cytogenetic study reveals 47,XY,+21[29]/46,XY[5], and in the genetic study of aneuploidies by quantitative fluorescent polymerase chain reaction (QF-PCR) a trisomy 21 is detected. Finally, massive sequencing analysis detects a probably pathogenic variant in the GATA1 gene GATA1(NM_002049.4):c.158_159 insTGCAG, p.(Thr54Alafs*85) with a VAF of 56%. With all this, the diagnosis of Transient Abnormal Myelopoiesis (TAM) associated with Down syndrome is reached. TAM is a neonatal transient preleukemic syndrome caused by a clonal proliferation of megakaryocytic progenitors in the fetal liver. It is associated, in all cases, with a mutation in the GATA1 gene, and occurs exclusively in neonates with Down syndrome. With a heterogeneous clinical presentation and an incidence of around 30%, half of them silent, its diagnosis is important to avoid invasive tests, unnecessary therapeutic actions and establish adequate follow-up. Up to 20% of cases progress to acute myeloid leukemia (AML) associated with Down syndrome in the first 3 years of life, as occurred in the second case presented in this article.

Keywords: Neonate. Down syndrome. Trisomy 21. Transient abnormal myelopoiesis. Acute myeloid leukemia associated with Down syndrome. GATA1.

Introducción

Motivo de consulta

Leucocitosis en un neonato varón de 36 horas de vida con hipoglucemia e insuficiencia respiratoria aguda con requerimiento de oxigenoterapia.

Antecedentes maternos-obstétricos

Se trata de una madre de 24 años sin antecedentes personales de interés, con grupo sanguíneo A Rh+. Este era su primer embarazo, que fue controlado y de evolución normal, con un riesgo de trisomía 21 intermedio (1/318), sin que se hubiera realizado el estudio de DNA fetal por deseo de los padres.

Fue un parto eutócico sin complicaciones en la semana 37 + 1. Somatometría al nacimiento: peso 2470 g (p10-25), longitud 48 cm (p25-50), PC 32 cm (p10-25). Grupo sanguíneo del recién nacido: 0 Rh positivo. Prueba de Coombs directa negativa.

Descripción del caso

Exploración física

En la exploración física realizada al nacimiento se describe un recién nacido de fenotipo normal, sin alteraciones en la coloración de piel y mucosas, con fontanelas y suturas permeables, y paladar íntegro. La auscultación cardiopulmonar y la exploración abdominal y neurológica estaban dentro de la normalidad.

En una nueva valoración más exhaustiva realizada por empeoramiento clínico a las 2 horas de vida se describen, por primera vez, rasgos faciales atípicos, macroglosia, implantación baja de las orejas, ojos rasgados y pequeños, surco palmar incompleto e hipotonía.

Pruebas complementarias

En el hemograma destacaba una leucocitosis de $65,27 \times 10^9/l$ (neutrófilos $20,10 \times 10^9/l$, linfocitos $15,27 \times 10^9/l$, monocitos $25,59 \times 10^9/l$, eosinófilos $0,07 \times 10^9/l$, basófilos $1,17 \times 10^9/l$) junto con una reticulocitosis de $187 \times 10^9/l$. La hemoglobina y las plaquetas estaban en rango. En las pruebas bioquímicas destacaban glucosa de 40 mg/dl, creatinina de 0,8 mg/dl, bilirrubina de 8,1 mg/dl a expensas de la indirecta, y proteína C reactiva de 11,6 mg/l.

En la morfología de sangre periférica (Figs. 1 a 4) se describe una anisopoiquilocitosis eritrocitaria con

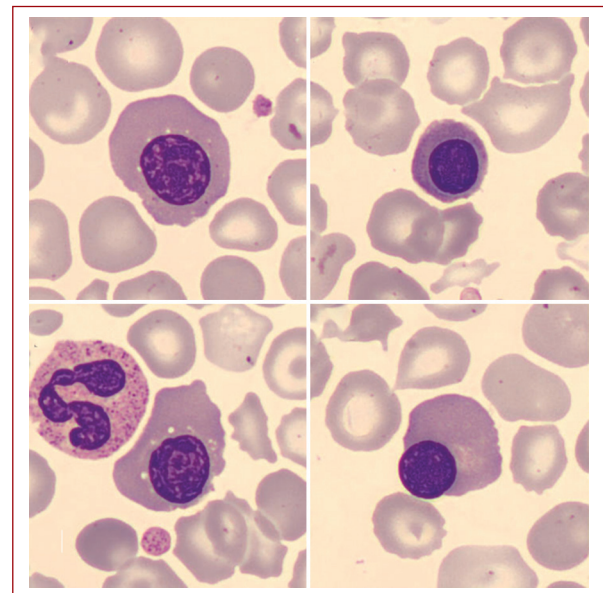


Figura 1. Frotis de sangre periférica (MGG $\times 100$). Eritroblastos. En las cuatro imágenes se aprecian la anisocitosis y la poiquilocitosis marcada de la serie eritroide (imágenes obtenidas mediante Cellavision®).

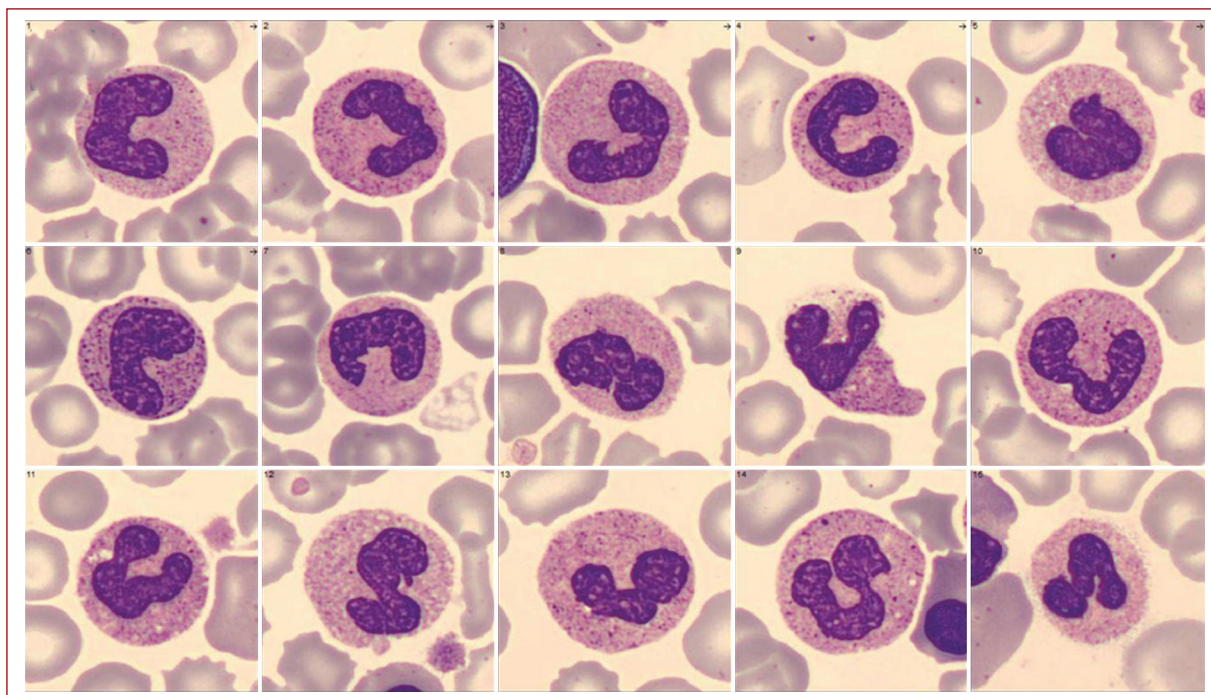


Figura 2. Frotis de sangre periférica (MGG $\times 100$). Imágenes que muestran la serie granulocítica, con predominio de los estadios maduros, sin alteraciones morfológicas destacables (*imágenes obtenidas mediante Cellavision®*).

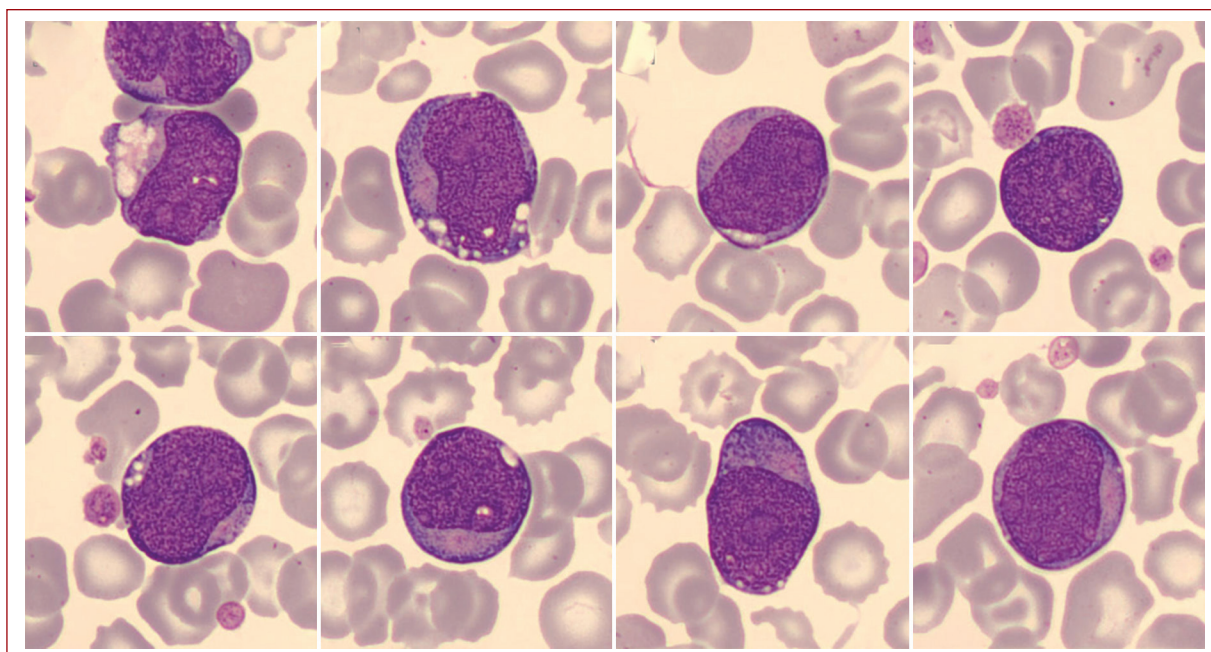


Figura 3. Frotis de sangre periférica (MGG $\times 100$). Los blastos son polimórficos, de morfología y tamaño heterogéneos. Son células de tamaño mediano-grande, con núcleo en algunos casos excéntrico, de contorno regular, cromatina laxa y con uno o varios nucleolos visibles. Asimismo, presentan alta relación núcleo citoplasma, citoplasma escaso y basófilo, en ocasiones granular, con presencia de vacuolas en algunos de ellos (*imágenes obtenidas mediante Cellavision®*).

policromasia y ocasionales elementos con fino punteado basófilo. Se objetivan un 28% de eritroblastos en 100 leucocitos y un 30% de células de aspecto inmaduro de talla media/grande con moderada relación núcleo-citoplasma, núcleo de contorno regular y nucleolos visibles en la mayoría de los elementos, con escaso citoplasma basófilo y agranular, objetivándose en algunos de ellos vacuolas citoplasmáticas o intranucleares. No se encuentran bastones de Auer. Asimismo, se observa una anisocitosis plaquetaria con presencia de formas gigantes y desgranuladas junto con ocasionales plaquetas con pseudópodos o vacuolización.

Se realizan hemocultivos, que fueron negativos. La ecografía abdominal y la radiografía de tórax no muestran alteraciones.

Ante estos hallazgos, se prosigue con el estudio en sangre periférica. Mediante citometría de flujo (Fig. 5) se detecta un 44.05% de células inmaduras de estirpe hematopoyética CD45 (+het) que expresan marcadores de inmadurez, como CD34 (+het), CD117. Esta población es negativa para la expresión de CD79acyt, CD19, CD3s, CD3cyt y MPO, y tampoco hay antígenos de diferenciación monocítica (CD14, CD64 e IREM negativos). Asimismo, expresan CD13 y CD33 junto con antígenos sugestivos de diferenciación megacarioblástica, CD42b, CD42a, CD61cyt (+het), CD41cyt (+het) y CD36.

En el estudio citogenético (Fig. 6), el cariotipo fue anómalo, con trisomía 21 en 29 de las 34 metafases estudiadas. ISCN 2020: 47,XY,+21[29]/46,XY5]. Mediante hibridación fluorescente *in situ* (FISH) se descartan las alteraciones recurrentes de leucemia mieloide aguda y las alteraciones más frecuentes en síndrome mielodisplásico, así como t(1;22) y alteraciones en el cromosoma 19, aunque en el 100% de los núcleos estudiados en interfase se observan tres señales del gen *RUNX1* localizado en 21q22.1, compatible con la trisomía del cromosoma 21 (Fig. 7).

A partir de DNA extraído de la muestra de sangre periférica se cursa el estudio genético de aneuploidías de los cromosomas 13, 18, 21, X e Y mediante reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa fluorescente (QF-PCR), que detecta una trisomía 21 (Fig. 8). El análisis de secuenciación masiva utilizando el panel de genes Custom Panmyeloid Panel v2 (Sophia Genetics) detecta una variante probablemente patogénica en el gen *GATA1*(NM_002049.4):c.158_159 insTGCAG, p.(-Thr54Alafs*85) con una VAF del 56%.

Diagnóstico

Teniendo en cuenta los hallazgos citados, se concluyó que se trataba de una mielopoyesis anormal transitoria (TAM, *transient abnormal myelopoiesis*) asociada al síndrome de Down (9898/1).

Tratamiento y evolución

En los primeros 3 meses de vida el paciente presentó una evolución tórpida con múltiples complicaciones, entre las que destacó un derrame pericárdico de posible etiología inflamatoria, con buena respuesta a corticoides, asociado a una insuficiencia respiratoria aguda que precisó intubación. También sufrió una trombosis portal izquierda asociada a catéter umbilical y una perforación intestinal en el colon ascendente que precisó cirugía. Desde el punto de vista hematológico, desde el nacimiento presentó una leucocitosis con blastos elevados en sangre periférica. Tanto la cifra máxima de leucocitos ($70.51 \times 10^9/l$) como el porcentaje máximo de blastos (51%) se alcanzaron a las 48 horas de vida, y ambos se resolvieron en la primera semana. La cifra de hemoglobina ha oscilado, con requerimiento transfusional puntual, y la cifra de plaquetas se ha mantenido en rango en todo momento.

Ante el empeoramiento clínico, en el contexto de la complicación cardiopulmonar, a los 9 días de vida se planteó iniciar tratamiento con citarabina, pero posteriormente se desestimó por mejoría clínica.

Discusión

La TAM es un síndrome preleucémico transitorio neonatal causado por una proliferación clonal de progenitores megacariocíticos en el hígado fetal. Se asocia, en todos los casos, a una mutación en el gen *GATA binding protein 1* (*Globin transcription factor 1*) o *GATA1*, y se presenta exclusivamente en neonatos con síndrome de Down^{1,2}.

Se trata de un proceso de leucemogénesis escalonada. Se ha demostrado que la trisomía 21 por sí misma causa una desregulación de la hematopoyesis fetal hepática, predisponiendo a los progenitores hematopoyéticos hacia la diferenciación megacariocítica y eritroide. Posteriormente, la adquisición de la mutación en el gen *GATA1* conlleva la expresión de una isoforma de la proteína que carece del dominio N-terminal, denominada *GATA1s*. Como consecuencia, se produce una expansión descontrolada de precursores megacariocíticos fetales y una diferenciación eritroide y megacariocítica alterada¹.

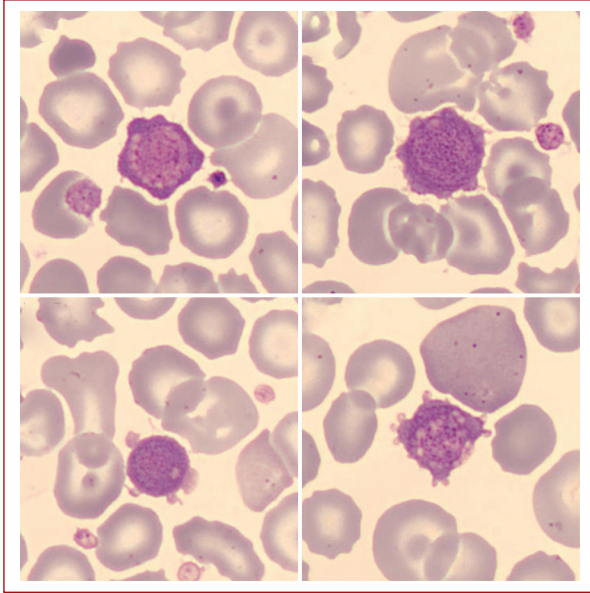


Figura 4. Frotis de sangre periférica (MGG $\times 100$). En las imágenes se aprecian las distintas alteraciones de las plaquetas. Anisocitosis plaquetaria con plaquetas de gran tamaño, algunas de ellas con vacuolas y con presencia de pseudópodos (*imágenes obtenidas mediante Cellavision®*).

Aunque más del 80% de las TAM presentan una remisión espontánea en los primeros 3 meses de vida, hasta en un 20% de los casos los clones persisten, adquieren mutaciones oncogénicas adicionales y evolucionan a una leucemia mieloide aguda asociada a síndrome de Down, en especial durante los primeros 3 años de vida³.

Se estima que la incidencia real es mayor que la reportada. La TAM clínica, que es aquella que se presenta con un porcentaje de blastos en sangre periférica superior al 10% y características clínicas atribuibles a la hemopatía, se diagnostica en el 10-15% de los recién nacidos con síndrome de Down. Adicionalmente, otro 10-15% de los neonatos con la cromosomopatía presentan la denominada TAM silente, que cursa con menos del 10% de blastos en sangre periférica, y son asintomáticos¹.

La presentación clínica de la TAM es muy heterogénea, siendo un hallazgo incidental en el 10-20% de los casos. En los pacientes sintomáticos, los hallazgos más característicos son hepatoesplenomegalia, derrame pleural o pericárdico y erupción cutánea, todos ellos de aparición temprana en los primeros días de vida. Desde el punto de vista analítico, es característico el hallazgo de una leucocitosis con blastosis en sangre periférica, aunque el porcentaje mínimo de

blastos requerido para el diagnóstico no se ha establecido⁴. Morfológicamente, estos blastos suelen presentar estigmas de diferenciación megacarioblástica, con frecuentes vacuolas citoplasmáticas, acompañada de displasia eritroide y plaquetaria⁵. A nivel medular, el porcentaje de blastos suele ser relativamente bajo, y el aspirado y la biopsia de médula ósea no suelen estar indicados para el diagnóstico ni durante la evolución³. Inmunofenotípicamente, las células inmaduras coexpresan marcadores característicos de línea megacariocítica junto con una expresión aberrante de CD56 y CD7, aunque la expresión puede ser heterogénea¹.

La necesidad de iniciar tratamiento específico dependerá de la expresión clínica de cada caso. En general el pronóstico es bueno, con tasas de remisión espontánea del 80%, una supervivencia global a los 5 años del 80% y una supervivencia libre de eventos del 60%. Aun así, se estima que la mortalidad global es de un 20%, en la mitad de los casos directamente atribuible a la TAM. En estos pacientes en quienes la clínica supone un riesgo vital está indicado iniciar tratamiento, siendo el régimen más extendido el basado en citarabina a bajas dosis^{1,6}.

La presencia de blastos en sangre periférica de un recién nacido es un hallazgo inespecífico que puede deberse a diferentes causas que requieren un enfoque clínico, diagnóstico y terapéutico totalmente diferente, por lo que es imprescindible hacer una adecuada orientación diagnóstica. La causa más habitual de la presencia de blastos en sangre periférica en los neonatos son las denominadas reacciones leucemoides, que son un fenómeno reactivo. A diferencia de la TAM, la leucocitosis rara vez excede de $50 \times 10^9/l$, el porcentaje de blastos no suele ser mayor del 8% y es frecuente un aumento de los granulocitos inmaduros junto con neutrófilos con rasgos morfológicos de activación.

Aunque más infrecuentes, el diagnóstico diferencial principal de la TAM incluye las leucemias neonatales, por su implicación clínica, terapéutica y pronóstica. Las leucemias neonatales no asociadas a síndrome de Down son leucemias de baja incidencia, que representan menos del 1% de las leucemias infantiles, se diagnostican en los primeros 28 días de vida y son, en la mayoría de los casos, congénitas. Dos tercios de todas ellas son de estirpe mieloide, siendo el subtipo inmunofenotípico y morfológico más frecuente la leucemia monocítica/monoblástica o mielomonocítica, debido a la alta frecuencia de alteraciones en el gen *KMT2A*. La segunda más frecuente es la leucemia aguda megacarioblástica asociada a $t(1;22)(p13.3;q13.1)/$

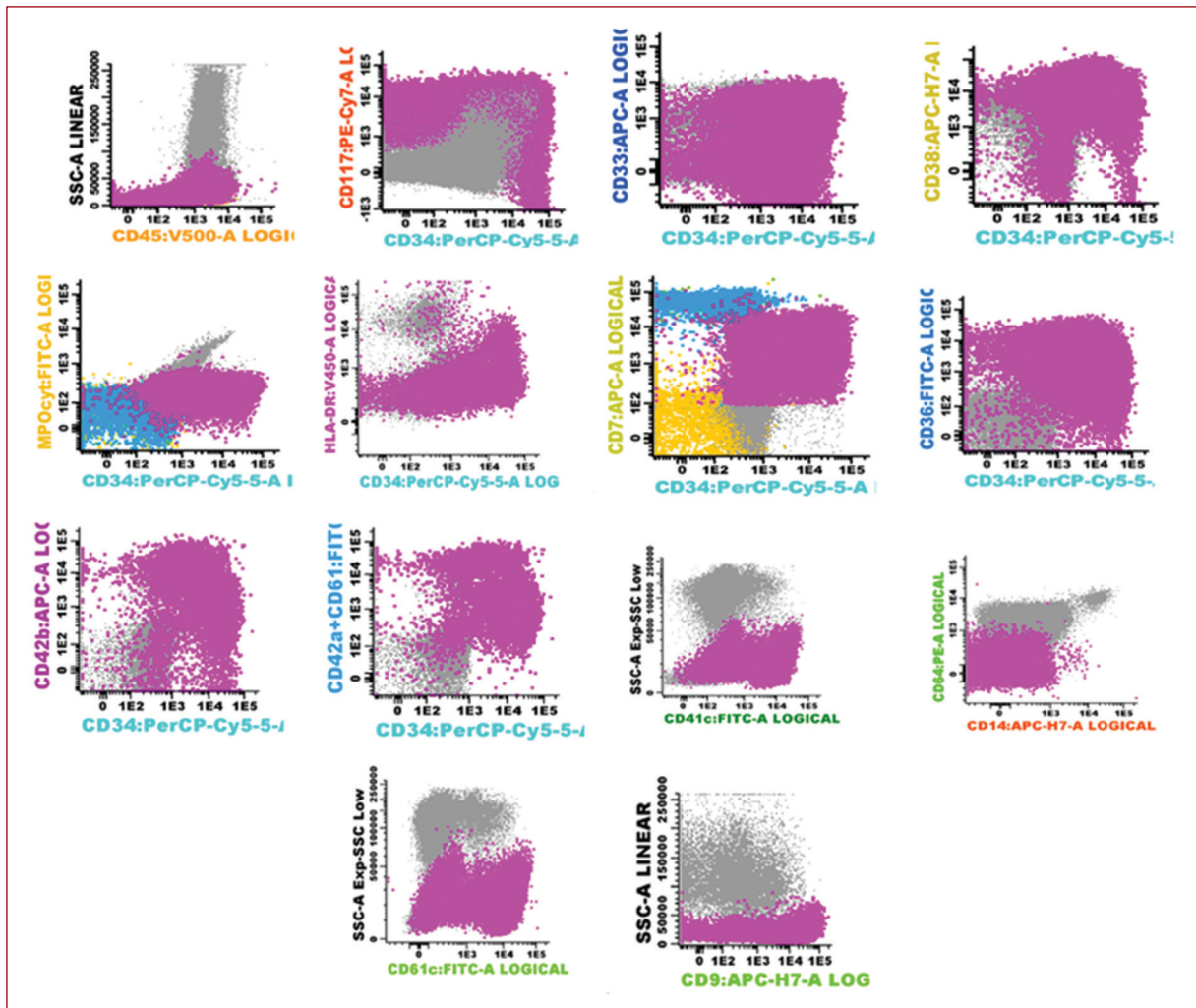


Figura 5. Estudio de inmunofenotipo de los blastos en sangre periférica: CD34+het/CD117+/CD45+het/CD7+/CD79acyt-/CD19-/CD3s-/CD3cyt-/MPO-/CD13+/CD33+het/HLADR+dim/CD9+het/CD42b+/CD36+het/CD42a/CD61cyt+het/CD41cyt+het/CD14-/CD64-/CD138-/IREM-/CD38+het/CD71+low.

*RBM15-MKL1*⁵, que se caracteriza por rasgos clínicos, morfológicos e inmunofenotípicos similares a los de la TAM, por lo que diferenciarlas en un primer momento puede suponer un reto.

La leucemia megacarioblástica aguda es un subtipo de leucemia mieloide aguda que se caracteriza por la presencia de megacarioblastos clonales que presentan glucoproteínas de superficie específicas de plaquetas. Representa el 4-15% de las leucemias mieloides agudas (LAM) pediátricas y se divide en dos subgrupos principales: las que están relacionadas con el síndrome de Down y las que no. Ambas tienen características biológicas y clínicas distintas: mientras que todos los casos del primer grupo presentan mutaciones somáticas en el gen *GATA1*, el segundo grupo es más

heterogéneo, con una proporción significativa de portadores de oncogenes quiméricos incluyendo *t(1;22)/RBM15-MKL1*, *CBFA2T3-GLIS2*, *NUP98-KDM5A* y reordenamientos del gen *KMT2A*⁷.

Entre los datos que deberíamos considerar para un correcto diagnóstico diferencial entre ambas se encuentra, por un lado, que la LAM megacarioblástica suele aparecer en niños de mayor edad, a excepción de la LAM con *t(1;22)/RBM15-MKL1*, para la que la mediana de edad al diagnóstico es de 4 meses (Organización Mundial de la Salud, OMS) y son frecuentes las alteraciones en el hemograma, como la trombocitopenia y la anemia. En nuestro caso, el hecho de conocer que el paciente tiene síndrome de Down orienta el diagnóstico inicial. Además, para completar el diagnóstico se deben

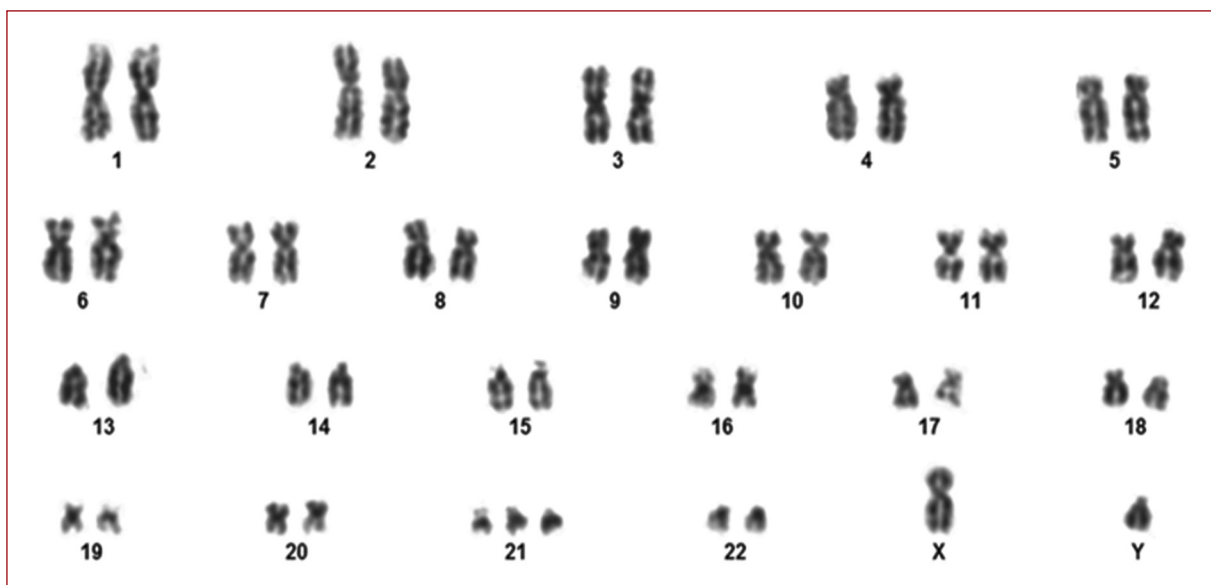


Figura 6. Cariotipo. 47,XY,+21[29]/46,XY[5].

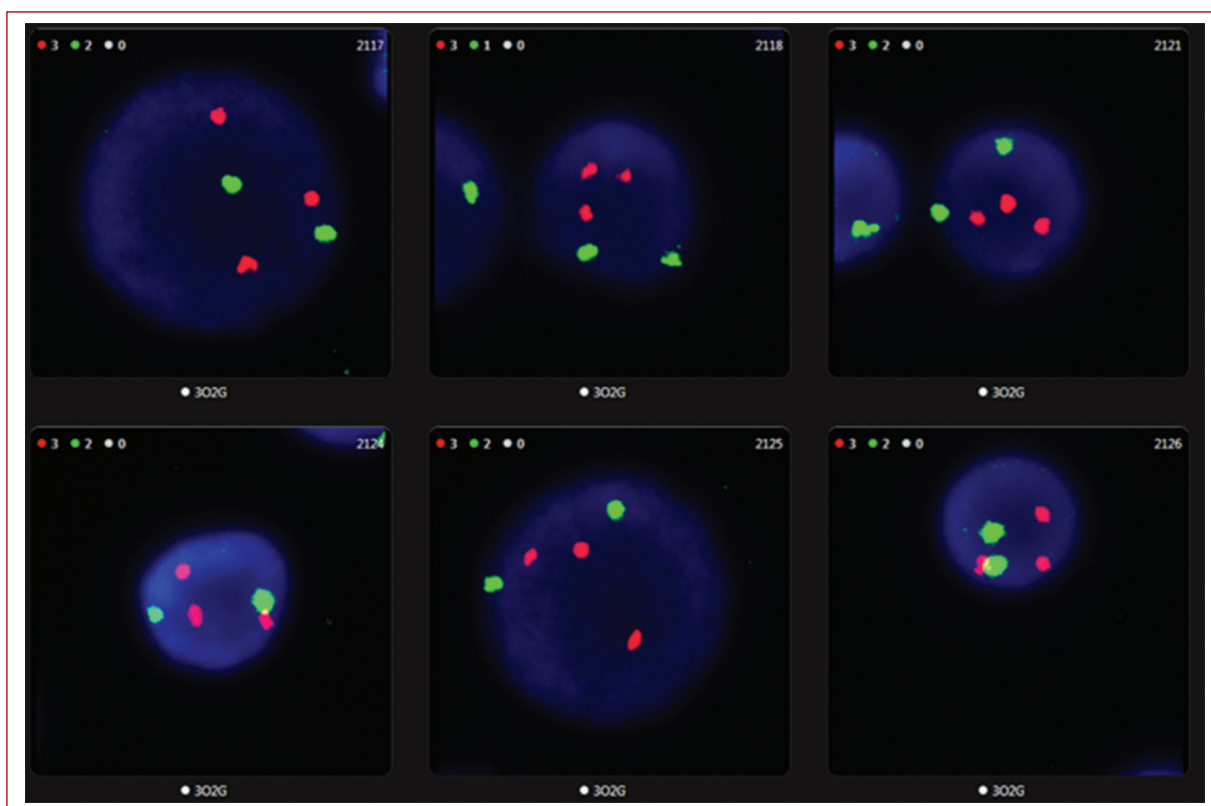


Figura 7. FISH. Se observan tres señales del gen RUNX1 localizado en 21q22.

excluir las alteraciones citogenéticas y moleculares más frecuentes de las leucemias agudas neonatales, y detectar la mutación del gen *GATA1*. En última instancia, la evolución clínica y analítica suele ser la que

determina tanto el diagnóstico como el manejo terapéutico.

A pesar de ser una enfermedad infrecuente, en los últimos 12 meses se han estudiado en nuestro centro

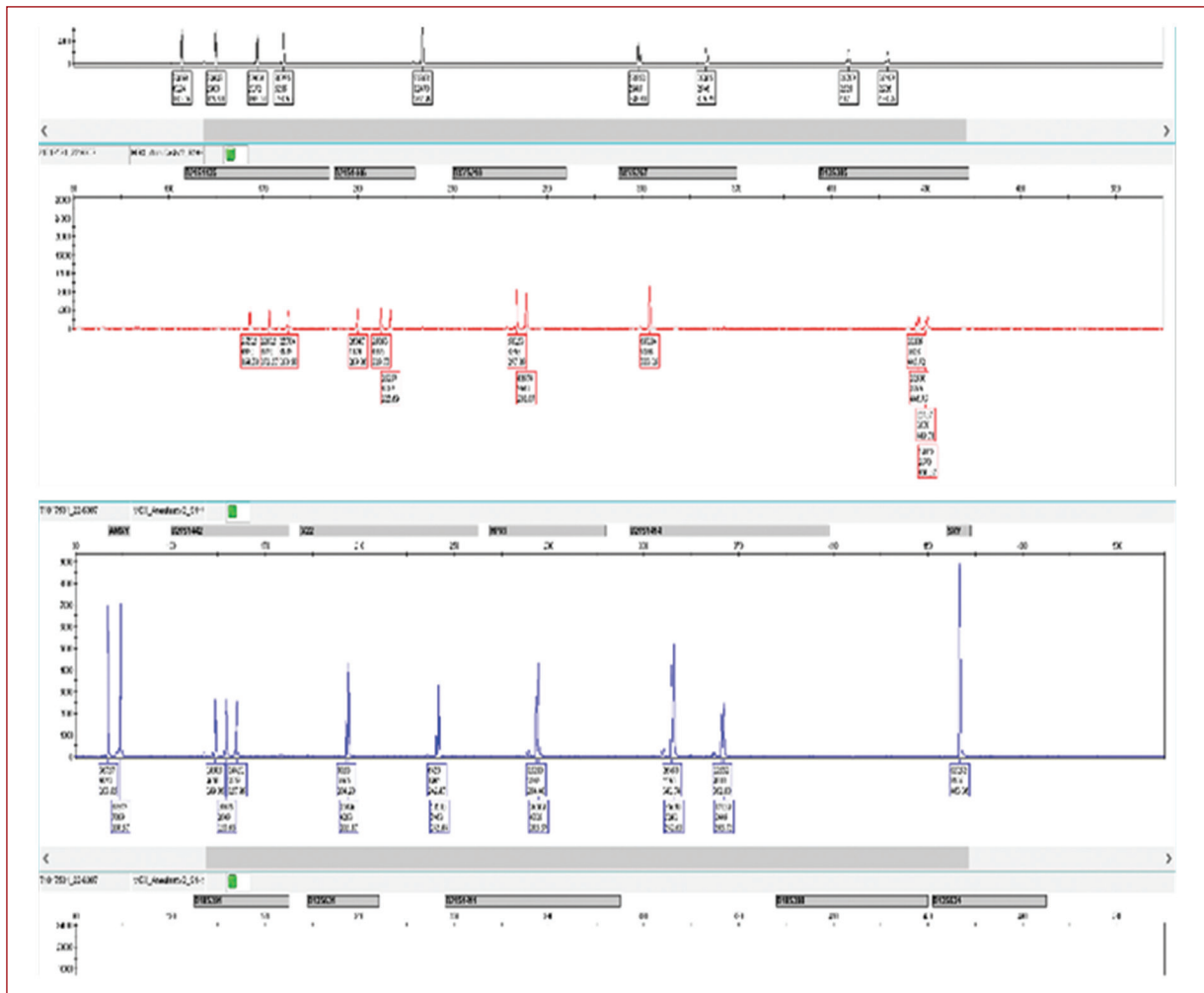


Figura 8. Estudio genético de aneuploidías mediante QF-PCR.

tres casos de recién nacidos con síndrome de Down y TAM. El primero de ellos, con diagnóstico prenatal de síndrome de Down, debutó analíticamente de forma similar al caso expuesto, con leucocitosis y un porcentaje de blastos en sangre periférica superior al 10%, que remitieron durante la primera semana de vida. Posteriormente se confirmó la mutación en el gen *GATA1* mediante *Next Generation Sequencing* (NGS). Aunque la blastosis remitió y en el primer año no presentó complicaciones clínicas, a los 7 meses de la remisión se volvió a detectar un 3% de blastos en sangre periférica. En el estudio medular (Fig. 9) presentó un mielograma hiper celular con un 35,8% de blastos de diferenciación megacarioblástica y con expresión aberrante de CD7. En el estudio citogenético-molecular se objetivó un cariotipo complejo, 47,XX,t(1;2)(p31;p16),t(11;12)(q12;q12),del(20q),+21c[20]/47,XX,+21c[8], que contrastaba con el del

diagnóstico (normal, exceptuando la trisomía 21). Por NGS, además de la variante en el gen *GATA1* detectada en el momento del diagnóstico, se detectó otra variante probablemente patogénica en el gen *RAD21*. Así, según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud de 2022, se catalogó como una leucemia aguda mieloide de síndrome de Down (ML-DS).

En relación con esto, en los últimos años se han llevado a cabo varios estudios con el objetivo de identificar factores de riesgo que ayuden a predecir el desarrollo de ML-DS. Hasta la fecha se ha visto que la presencia de derrame pleural en el momento del diagnóstico, las alteraciones cromosómicas adicionales⁸, las mutaciones en el gen *GATA1* que conllevan menor expresión de la proteína GATA1s y un mayor tiempo hasta alcanzar la remisión son factores predictivos de su desarrollo³. Hoy en día no hay evidencia de que el

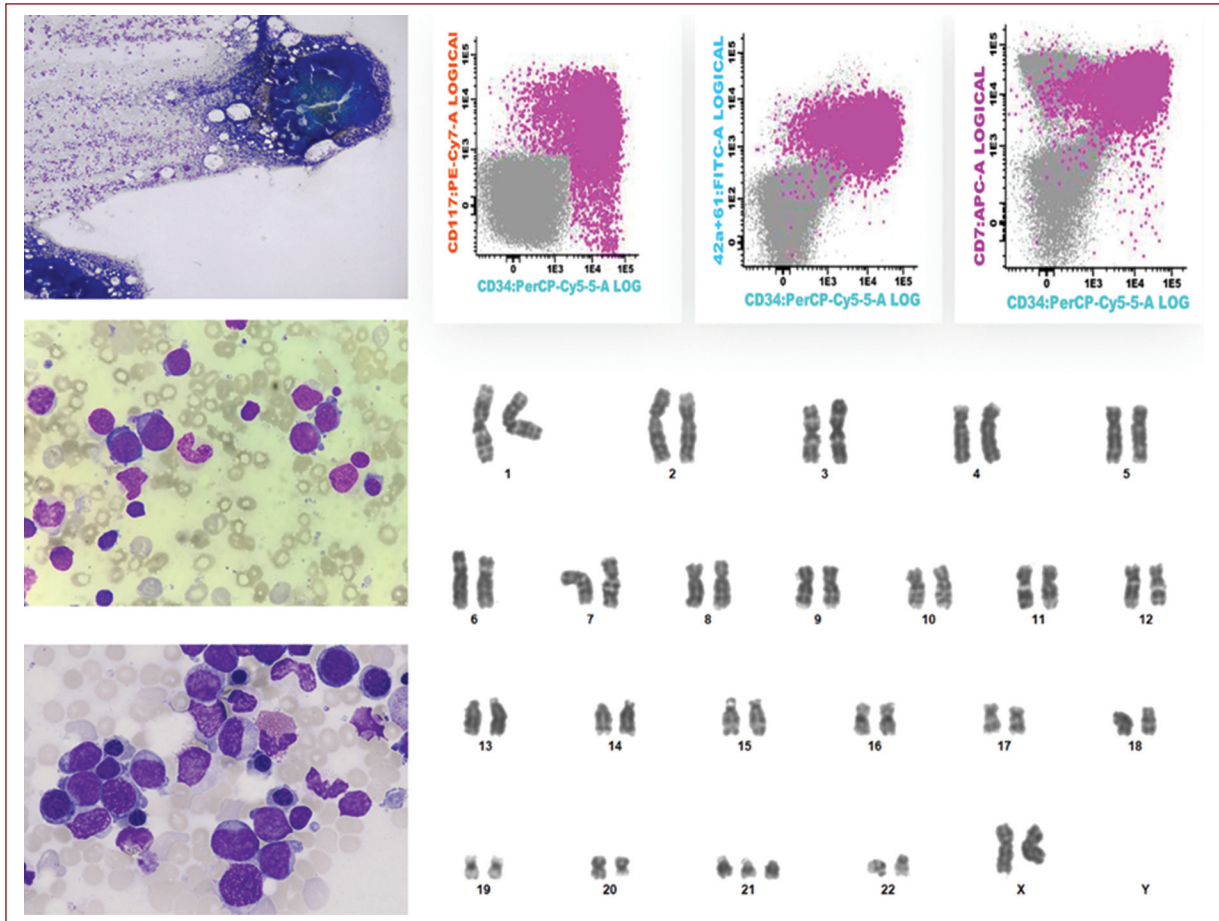


Figura 9. Mielograma, citometría de flujo y cariotipo del estudio medular del segundo caso.

tratamiento específico tenga un impacto significativo en la probabilidad de evolución a leucemia aguda¹.

El otro caso se trata también de un neonato con diagnóstico de síndrome de Down prenatal y hallazgo de trombocitopenia de grado IV y un 3% de blastos en el análisis al nacimiento. En este caso no podemos saber si se trata de una TAM silente, ya que no se realizó el estudio molecular. Se decidió seguimiento mediante hemogramas y morfologías, objetivando la remisión de las alteraciones analíticas en el primer mes de vida.

Este último caso nos sirve para reflexionar acerca de la conveniencia de realizar el estudio de la mutación en el gen *GATA1* a todos los neonatos con síndrome de Down, ya que la mutación está presente hasta en el 30% de los neonatos con la cromosomopatía^{1,8}, y todos los neonatos con síndrome de Down y mutación en el gen *GATA1* tienen un riesgo del 10% de desarrollar una ML-DS durante la infancia.

Es más, aunque en los últimos años se han detectado mutaciones germinales del gen *GATA1* relacionadas con distintas discrasias de la serie eritroide, según la literatura,

las mutaciones en el gen *GATA1* asociadas al síndrome de Down son siempre mutaciones de origen somático. Aun así, como en nuestro caso, la frecuencia alélica de la variante se encontraba en el 40-60%, se planteó la posibilidad de que pudiera ser una mutación de origen germinal⁹. Para descartarlo, se volvió a realizar el estudio molecular en sangre periférica una vez alcanzada la remisión, y como el resultado fue negativo se concluyó, indirectamente, que se trataba de una mutación de origen somático.

Para recordar

- Los niños con síndrome de Down tienen una mayor probabilidad de desarrollar neoplasias mieloides, y en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud las neoplasias mieloides asociadas con el síndrome de Down se reconocen como una condición propia dentro de la clasificación.
- Al ser una afección transitoria, la evolución clínica y analítica determina el manejo terapéutico, y se debe

tener en cuenta para evitar pruebas diagnósticas invasivas y decisiones terapéuticas innecesarias.

- Aun siendo una entidad transitoria, es importante su correcta identificación para realizar un seguimiento clínico-analítico adecuado ya que presentan una mayor probabilidad de desarrollar una leucemia mieloide asociada a síndrome de Down tras la remisión. Es conveniente la elaboración de protocolos interdisciplinarios.

Financiamiento

Ninguno.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

1. Bhatnagar N, Nizery L, Tunstall O, Vyas P, Roberts I. Transient Abnormal Myelopoiesis and AML in Down Syndrome: an Update. *Current Hematologic Malignancy Reports*. 2016 Aug 10;11(5):333-41.
2. Boucher AC, Caldwell KJ, Crispino JD, Flerlage JE. Clinical and biological aspects of myeloid leukemia in Down syndrome. *Leukemia*. 2021 Sep 13.
3. Watanabe K. Recent advances in the understanding of transient abnormal myelopoiesis in Down syndrome. *Pediatrics International*. 2019 Mar;61(3):222-9.
4. Goemans BF, Noort S, Blink M, Wang Y-D, Peters STCJ, van Wouwe JP, et al. Sensitive GATA1 mutation screening reliably identifies neonates with Down syndrome at risk for myeloid leukemia. *Leukemia* [Internet]. 2021 Jan 22 [cited 2021 Apr 14];1-4. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41375-021-01128-1>
5. Roberts I, Fordham NJ, Rao A, Bain BJ. Neonatal leukaemia. *British Journal of Haematology*. 2018 May 28;182(2):170-84.
6. Klusmann J-H, Creutzig U, Zimmermann M, Dworzak M, Jorch N, Langebrake C, et al. Treatment and prognostic impact of transient leukemia in neonates with Down syndrome. *Blood* [Internet]. 2008 Mar 15 [cited 2021 Mar 8];111(6):2991-8. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/111/6/2991/24108>
7. Gruber TA, Downing JR. The biology of pediatric acute megakaryoblastic leukemia. *Blood*. 2015 Aug 20;126(8):943-9.
8. Massey GV. A prospective study of the natural history of transient leukemia (TL) in neonates with Down syndrome (DS): Children's Oncology Group (COG) study POG-9481. *Blood*. 2006 Jun 15;107(12):4606-13.
9. Baliakas P, Tesi B, Wartiovaara-Kautto U, Stray-Pedersen A, Friis LS, Dybedal I, et al. Nordic Guidelines for Germline Predisposition to Myeloid Neoplasms in Adults: Recommendations for Genetic Diagnosis, Clinical Management and Follow-up. *HemaSphere* [Internet]. 2019 Nov 22 [cited 2022 Dec 15];3(6):e321. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6924562/pdf/hs9-3-e321.pdf>