



**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

**MANIFESTACIONES CUTÁNEAS EN PACIENTES CON
SÍNDROME DE DOWN Y TRASTORNO MIELOPROLIFERATIVO
TRANSITORIO.**

TESIS

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DEL CURSO PROBLEMAS
DIAGNÓSTICOS Y TERAPÉUTICOS EN ENFERMEDADES
CUTÁNEAS PEDIÁTRICAS**

PRESENTA

DRA. VERÓNICA NÁRVAEZ ROSALES

TUTOR

DRA. MARÍA DEL MAR SÁEZ DE OCARIZ GUTIÉRREZ

I N P
**CENTRO DE INFORMACION
Y DOCUMENTACIÓN**

MEXICO, D.F.

2011



MANIFESTACIONES CUTÁNEAS EN PACIENTES CON SÍNDROME DE DOWN Y TRASTORNO MIELOPROLIFERATIVO TRANSITORIO.

DR. JOSÉ N. REYES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DRA. MIRELLA VÁZQUEZ RIVERA

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO

DR. RAMÓN RUÍZ MALDONADO

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

DRA. MARÍA DEL MAR SÁEZ DE OCARIZ GUTIÉRREZ

TUTOR DE TESIS



ÍNDICE

Contenido	Página
Resumen Estructurado	1
Introducción	2
Reporte de Casos	2
Resultados	4
Discusión	6
Referencias	13
Anexos	16

I N P
CENTRO DE INFORMACION
Y DOCUMENTACIÓN

RESUMEN ESTRUCTURADO

Antecedentes: El trastorno mieloproliferativo transitorio afecta hasta un 10% de los pacientes con síndrome de Down. Una pequeña proporción de los recién nacidos son asintomáticos y solo presentan blastos circulantes, con o sin leucocitosis; mientras que otros cursan con hepatomegalia, esplenomegalia, serositis y fibrosis hepática. Aunado a estas manifestaciones, existe un grupo aún más pequeño de pacientes que también presentan lesiones cutáneas, descritas como erupciones vesiculopustulares, eritematosas y costrosas, que afectan principalmente la cara, con diseminación al tronco y las extremidades.

Métodos: Se estudiaron 4 pacientes con síndrome de Down y trastorno mieloproliferativo transitorio debido a la presencia de manifestaciones cutáneas. Se documentó la afección sistémica, los estudios de laboratorio y el seguimiento para cada paciente. Nuestros resultados fueron comparados con los casos previamente reportados.

Resultados: Todos los pacientes eran hombres, con edades al momento del diagnóstico de 1 a 20 días. En 3 pacientes la erupción fue papulopustular, y en 2 de ellos además se presentaron vesículas. En un paciente las lesiones semejaban impétigo ampolloso. En todos los casos, las lesiones se observaron en cara, seguida por las extremidades en 3 y el tronco en 2 pacientes. El fenómeno de patergia se observó en un paciente. Todos los pacientes presentaron hepatomegalia y una reacción leucemoide. En médula ósea, se detectó un inmunofenotipo M7 en 3 pacientes y celularidad normal en otro. El seguimiento varió entre 2 y 11 meses, tiempo durante el cual los pacientes estuvieron sanos.

Conclusiones: El reconocimiento de las manifestaciones cutáneas asociadas con el trastorno mieloproliferativo transitorio en neonatos con síndrome de Down, puede ayudar a un diagnóstico temprano y evitar la aplicación de quimioterapia. Sin embargo, dado que la leucemia se puede desarrollar más tarde, la vigilancia estrecha es obligatoria en todos los casos.

INTRODUCCIÓN

Los neonatos con trisomía 21 tienen un riesgo incrementado de desarrollar alteraciones hematológicas benignas, incluyendo al trastorno mieloproliferativo transitorio (TMT) y la reacción leucemoide¹. El TMT afecta hasta el 10% de los pacientes con síndrome de Down (SD) y se diagnostica en forma casi exclusiva en neonatos y lactantes con trisomía 21². Puede ser indistinguible de la leucemia congénita, diferenciándose de esta última por su remisión espontánea. Sin embargo, hasta 20% de los pacientes con TMT pueden desarrollar leucemia megacarioblástica aguda (LMA) en el transcurso de los siguientes 4 años⁴. Un pequeño porcentaje de pacientes con SD y TMT puede además presentar manifestaciones cutáneas como pápulas, vesículas y pústulas.

En este trabajo se describen 4 pacientes con SD y TMT que tuvieron una erupción vesiculopustular asociada, y se hace una revisión de la literatura de todos los casos previamente reportados.

REPORTE DE CASOS

Caso 1

Paciente masculino de 9 días de vida que presentaba una reacción leucemoide ($54.4 \times 10^3/\mu\text{L}$), derrame pericárdico leve y hepatomegalia. El aspirado de médula ósea mostraba megacariocitos, 2% de mielocitos, 53% de blastos mieloides y un inmunofenotipo M7. Los niveles de ácido úrico estaban elevados (6.4 mg/dl) por lo que se inició alopurinol e hiperhidratación. Trece días después, apareció una erupción vesiculopapular en las mejillas, brazos y piernas, acompañada de fenómeno de patergia en la mejilla (figura 1). La biopsia de piel mostró un infiltrado moderado en la dermis, con disposición perivascular, que se diseminaba hasta el tejido celular subcutáneo compuesto por células con núcleos irregulares, cromatina granular y citoplasma

escaso. Las tinciones con mieloperoxidasa, CD3 y CD69 fueron positivas (figuras 2 a y b). Las lesiones cutáneas remitieron por completo en el curso de los siguientes 2 meses. A la edad de 11 meses su biometría hemática fue normal.

Caso 2

Paciente masculino de 16 días de vida con SD e hipotiroidismo congénito quién cursaba con ictericia neonatal con incremento de bilirrubinas total (15.2 mg/dL), indirecta (14.1 mg/dL) y directa (1.08 mg/dL). La biometría hemática mostraba 15g/dL de hemoglobina, hematocrito de 36%, $87 \times 10^3 / \mu\text{L}$ leucocitos, 50% de blastos y $249 \times 10^3 / \mu\text{L}$ plaquetas. Además presentaba una erupción papulo-pustular en cara, tronco, brazos y piernas (figura 3). En la exploración física se encontró una fontanela anterior amplia y hepatomegalia. El ecocardiograma mostró un conducto arterioso persistente y foramen oval permeable. En el aspirado de médula ósea se observó un 12% de blastos y un inmunofenotipo M7. La biopsia de una de las pústulas mostró una epidermis atrófica, vacuolización focal de la capa basal y un infiltrado perivascular por blastos, eosinófilos y neutrófilos y la presencia de vasculitis leucocitoclástica. A los 4 meses de edad la biometría hemática mostró valores normales y no habían lesiones cutáneas.

Caso 3

Un paciente masculino de 29 días de vida con SD fue referido a nuestro hospital con los diagnósticos de sepsis neonatal e impétigo ampolloso. La dermatosis había iniciado 10 días previos y estaba caracterizada por pápulas, pústulas y exulceraciones localizadas en ambas mejillas (figura 4). Fue tratado en otro hospital con garamicina y mupirocina tópicas, ampicilina y ceftriaxona intramuscular. A la exploración física se encontró hepatoesplenomegalia. La biometría hemática inicial tenía $36.7 \times 10^3 / \mu\text{L}$

leucocitos con 40% de blastos. La médula ósea mostró un inmunofenotipo M7 y la biopsia de piel fue consistente con el diagnóstico de la erupción cutánea asociada con el TMT. El servicio de hematología lo manejó con hiperhidratación. Después de 3 meses de seguimiento, el paciente estaba sano.

Caso 4

Un paciente masculino de un día de vida con SD cursaba con hiperbilirrubinemia (bilirrubina total de 8.2 mg/dL) y una erupción papulopustular y vesicular discreta que sólo respetaba las regiones plantares (figura 5). Además con algunas petequias en ambas mejillas, hepatoesplenomegalia, ictericia e hipotonía. La biometría hemática mostró $31.4 \times 10^3 / \mu\text{L}$ leucocitos y 40% de blastos. La médula ósea con celularidad normal. Durante su hospitalización además presentó hipercalemia, hipocalcemia e hiperuricemia, por lo que se llevó a cabo la corrección de electrolitos, hiperhidratación y la administración de alopurinol. Las lesiones cutáneas desaparecieron por completo en un mes. La última biometría hemática realizada a los 2 meses de vida fue normal.

RESULTADOS

Se incluyeron 4 pacientes con SD y manifestaciones cutáneas asociadas al desarrollo de TMT. Todos los pacientes eran hombres con edades entre 1 y 20 días de vida al momento del diagnóstico de las lesiones cutáneas. En 3 pacientes, la erupción fue más clásica con pápulas y pústulas, y 2 de estos pacientes también tenían vesículas. En un paciente las manifestaciones fueron atípicas con una apariencia semejante al impétigo. En todos los casos, las lesiones afectaban la cara, seguida por las extremidades en 3 pacientes y el tronco en 2 pacientes. El fenómeno de patergia sólo se observó en un paciente.

Respecto a la afección sistémica, todos los pacientes tuvieron hepatomegalia y una reacción leucemoide, con cifras de leucocitos que variaron entre $31.4 \times 10^3 / \mu\text{L}$ y $87 \times 10^3 / \mu\text{L}$. La médula ósea mostró un inmunofenotipo M7 en 3 pacientes y celularidad normal en otro.

El período de seguimiento varió entre 2 y 11 meses, tiempo durante el cual los pacientes se mantuvieron sanos; no aparecieron nuevas lesiones cutáneas y la biometría hemática se encontró en rangos normales.

Posteriormente, comparamos nuestros casos con los que habían sido previamente reportados en la literatura¹⁻¹³ (Tabla 1). Esta entidad aparece más en el sexo masculino (1.6:1). Todos los pacientes tienen SD, excepto por 4 casos que fueron mosaicos de SD. El inicio de las manifestaciones cutáneas varió entre 1 y 20 días de vida (media 5.2 ± 5.9 días). Las principales características clínicas fueron una erupción pustular y vesicular en 16 pacientes (76%), pápulas en 13 pacientes (62%), lesiones costrosas en 5 pacientes (24%), erosiones en 3 pacientes (14%), y placas en 2 casos (9.5%). La cara fue el sitio más afectado en 18 pacientes (86%) –en particular las mejillas– seguida por las extremidades en 15 pacientes (71%), el tronco en 13 pacientes (62%) y el periné en 1 paciente (5%). Las lesiones se reportaron en sitios de trauma previo en 6 pacientes (29%). La cifra máxima de leucocitos varió de 13.6 a $160 \times 10^3 / \text{mL}$ (media $73.3 \pm 44.5 \times 10^3 / \mu\text{L}$). Sólo 2 pacientes desarrollaron leucemia mielógena aguda y un tercer paciente falleció a la edad de 6 meses por leucemia linfocítica aguda. Finalmente, un paciente persistió con neutropenia a los 9 meses de edad, aunque las lesiones cutáneas se resolvieron.

DISCUSIÓN

Los pacientes con SD tienen un riesgo de 10 a 20 veces mayor de desarrollar leucemia que la población general. Sin embargo, también tienen un riesgo incrementado de alteraciones hematopoyéticas benignas, incluyendo la reacción leucemoide y el TMT, que esencialmente son leucemias auto-limitadas que se resuelven espontáneamente en el transcurso de semanas a meses^{1,6,9}.

La reacción leucemoide es una sobreproducción secundaria de leucocitos en respuesta a varios estímulos como infecciones, hemólisis, o administración perinatal de esteroides. El TMT difiere en que no hay un factor disparador identificable. Tanto el TMT como la leucemia congénita se caracterizan por el incremento de blastos en médula ósea y sangre periférica, y hepatoesplenomegalia⁷.

Aunque la TMT se observa fundamentalmente en neonatos con SD, también se ha reportado en neonatos con fenotipo normal pero mosaicismo para el síndrome¹⁰. Existe una amplia variabilidad en el fenotipo entre los pacientes con mosaico de trisomía 21, desde una apariencia física completamente normal hasta un fenotipo indistinguible del SD clásico; el grado de desarrollo intelectual también puede variar desde casi normal hasta el retraso mental severo. Estas manifestaciones clínicas dependerán de los tejidos afectados y la proporción de células trisómicas⁵.

El TMT se considera una entidad benigna causada por la expansión monoclonal de células con trisomía 21 con diferenciación hacia la estirpe mieloide o de células progenitoras mieloides capaces de sostener diferenciación megacariocítica. Los

estudios genéticos están en curso, sin embargo se ha revelado en estudios recientes que casi todos los casos de TMT se asocian con mutaciones somáticas de GATA1¹⁰, que fueron inicialmente encontradas en los pacientes con SD y LMA-M7¹⁴, un inmunofenotipo que se encontró en todos nuestros casos. Las mutaciones de GATA1 son adquiridas y pueden consistir de inserciones, deleciones, mutaciones sin sentido o del sitio de empalme. Casi todas ellas ocurren en el exón 2 y generan una proteína trunca de 40kDa denominada GATA1short (GATA1s). Mientras que la deleción completa de GATA1 es letal en forma embrionaria, GATA1s causa una inadecuada regulación de la megacariopoyesis¹¹. Pine y cols¹¹ sugieren que la detección de una mutación de GATA1 al nacimiento, junto con la búsqueda de TMT podría ser importante para predecir el desarrollo de LMA en pacientes con SD. Sin embargo, la LMA frecuentemente exhibe anomalías citogenéticas adicionales, lo cual sugiere que el TMT es una condición preleucémica que se origina *in utero*, y que las mutaciones de GATA1 son necesarias pero no suficientes para su desarrollo, de modo que otros eventos genéticos no identificados deben contribuir a la leucemogénesis^{14,15}.

Hasle y cols¹⁰ han sugerido que la expresión persistentemente regulada a la alza de el gen del tumor de Wilms 1 podría estar asociada con un riesgo incrementado del desarrollo subsecuente de LMA. En forma reciente se han identificado mutaciones en varios genes candidatos como JAK3, JAK2, TP53 y FLT3. El papel de estas mutaciones aún no está claro¹⁶.

El antígeno tumoral PRAME (preferentially expressed antigen in melanoma, por sus siglas en inglés) puede ser un marcador específico de LMA, sin expresión en TMT. Este hallazgo puede ser muy importante, dado que los mieloblastos presentes tanto en

TMT con LMA son morfológicamente idénticos en microscopia de rutina y pueden tener las mismas mutaciones adquiridas en GATA1¹³.

Hasta la fecha, ninguno de nuestros pacientes ha desarrollado leucemia, sin embargo, estos marcadores no fueron realizados, y es necesario continuar con el seguimiento.

El TMT tiene una presentación variable en el feto y el recién nacido. La información obtenida a partir de 3 series prospectivas recientes que incluyen más de 200 pacientes, mostró que el diagnóstico se realiza en promedio entre el 3 y 7mo días de vida, y casi todos los casos se presentaron en los primeros 2 meses de vida. Un pequeña proporción de recién nacidos (10%) son asintomáticos y solamente presentan blastos circulantes con o sin leucocitosis. Otras características clínicas incluyen la hepatomegalia –presente en todos nuestros casos–, esplenomegalia, serositis y, hasta en el 10% de los pacientes fibrosis hepática secundaria a la infiltración blástica causando rara vez insuficiencia hepática fulminante. La leucocitosis y trombocitopenia son comunes, mientras que la trombocitosis es rara. Cerca de un 25% de los pacientes tiene transaminasas anormales y alteración en las pruebas de coagulación¹⁶. Todas estas manifestaciones mejoran cuando el TMT remite, excepto por un paciente reportado por Burch² que desarrollo neutropenia persistente posteriormente.

Pocos casos en la literatura se presentan con alteraciones cutáneas como erupciones vesiculopustulares, eritematosas con costra que se concentran sobretudo en la cara, con diseminación secundaria al tronco y extremidades. Aparecen desde el nacimiento o poco después, dentro de las primeras dos semanas de vida, como pudimos notar en nuestros casos, y predominan en pacientes del sexo masculino. Tenemos que enfatizar

que otra posible forma de presentación son lesiones tipo impétigo que no responden al tratamiento convencional como sucedió con nuestro tercer paciente. Algunos casos desarrollan patergia con formación de vesículas en los sitios de presión mecánica como en sitios de colocación de catéteres, parches o telas oclusivas y mascarillas de oxígeno^{1,2} –un fenómeno que también pudimos corroborar en uno de nuestros pacientes-. Las lesiones desaparecen espontáneamente en todos los casos; en el primer mes en dos tercios de los pacientes y en 3 meses en los demás casos¹¹. Hasta ahora, no está claro porque sólo un pequeño porcentaje de pacientes con SD y TMT desarrollan manifestaciones cutáneas, pero no parece existir una relación específica entre la cuenta leucocitaria y estas manifestaciones.

En la biopsia de piel se pueden encontrar infiltrados leucémicos dérmicos y perivasculares parecidos a la leucemia cutis. Sin embargo, la afección epidérmica es inusual en esta última, a diferencia de los casos de TMT en donde se puede encontrar marcada exocitosis de células mononucleares atípicas. Cuando se encuentran ampollas, la infiltración leucémica se encuentra en la dermis subyacente¹. Se recomienda realizar examen citológico de las vesículas tan pronto como sea posible para demostrar la presencia de blastos positivos a mieloperoxidasa para poder hacer un diagnóstico temprano⁹. La tinción de Wright, demostró en un estudio la presencia de promielocitos, mielocitos inmaduros y algunos mieloblastos¹.

Dado que el SD se asocia con un amplia variedad de dermatosis como la elastosis perforante serpiginosa, alopecia areata, siringomas, dermatitis seborreica, escabiasis, y calcinosis cutis idiopática tipo milia, entre otros^{2,17}, debemos incluir la erupción vesiculopustular asociada a TMT entre estas dermatosis.

Es muy importante diferenciarla de otros trastornos pustulares del periodo neonatal como el eritema tóxico neonatal que es una dermatosis autolimitada con pápulas y máculas eritematosas y pústulas localizadas en cualquier parte del cuerpo, excepto palmas y plantas; en la que la biopsia de piel demuestra la presencia de eosinófilos perifoliculares. La acropustulosis infantil que es una patología pustular idiopática caracterizada por lesiones vesiculopustulares recurrentes, pruriginosas concentradas sobretudo en palmas y plantas en donde la pústula presenta un infiltrado de neutrófilos y algunos eosinófilos. La melanosia pustular neonatal transitoria es un padecimiento autolimitado con lesiones vesiculopustulares superficiales que se rompen fácilmente con la aparición posterior de máculas hiperpigmentadas en la región del mentón, frente, cuello, espalda baja y piernas; las lesiones presentan infiltrado neutrofilico. La miliaria pustulosa es causada por una retención profunda de sudor asociada a pápulas y vesículas en áreas previamente inflamadas. La incontinencia pigmenti puede presentar en su fase inicial vesículas o pústulas en el tronco y extremidades, que siguen las líneas de Blaschko, e histológicamente las vesículas presentan células disqueratósicas y eosinófilos. La histiocitosis de células de Langerhans se puede presentar en neonatos con lesiones papulares y vesiculopustulares, encontrando en la biopsia los histiocitos característicos S-100 y CD1a positivos. El acné neonatal, no se presenta después del nacimiento y las lesiones son fundamentalmente pequeñas pústulas y comedones^{10,11}.

Finalmente, es necesario descartar la presencia de lesiones infecciosas por *Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes*, virus del herpes simple, virus varicela-zoster, citomegalovirus, *Candida sp*, *Malassezia spp.*, o escabiasis que pueden presentarse como erupciones vesiculares o pustulares, y que son frecuentes en pacientes con SD como resultado del compromiso respiratorio y cardiaco secundario a sus defectos congénitos o a alteraciones de la función inmunológica. En estos casos, además de la historia clínica, es útil la realización de estudio citológico, el cual aporta

resultados más tempranos que los cultivos y las biopsias^{10,11}. Nuestro tercer paciente fue manejado inicialmente como impétigo ampolloso y sepsis neonatal, con antibióticos tópicos y sistémicos sin una respuesta adecuada.

A diferencia de las lesiones de TMT, en la leucemia cutis éstas aparecen como pápulas o nódulos infiltrados, frecuentemente hemorrágicas, o placas que se pueden ulcerar o tornarse purpúricas, y rara vez se asocian con ampollas. A pesar de que las lesiones pueden aparecer en cualquier localización como el TMT, frecuentemente aparecen en cabeza y cuello; en otros casos, las lesiones también pueden aparecer en sitios de trauma. Histológicamente la leucemia cutis se caracteriza por un infiltrado dérmico perivascular y difuso intersticial de células leucémicas que se pueden extender hasta el tejido celular subcutáneo y los anexos pueden estar infiltrados o destruidos⁹.

A pesar de la remisión espontánea del TMT en varios meses, algunos casos pueden requerir medidas de soporte y ocasionalmente quimioterapia. Los bebés sintomáticos con TMT, especialmente aquéllos con cuentas blásticas muy altas o disfunción hepática, pueden verse beneficiados de dosis bajas de citosinarabinósido, debido a la sensibilidad de los mieloblastos a este tratamiento¹⁶.

Dado que el TMT se presenta en SD y en neonatos con mosaicos de trisomía 21 fenotípicamente normales, el reconocimiento de la erupción vesiculopustular y un examen genético preciso nos llevan al diagnóstico temprano y a evitar quimioterapias innecesarias. Sin embargo, la reemergencia de una clona leucémica puede ocurrir aún en pacientes cuya trisomía está restringida a las células clonales, y hasta el 20 a 25% de los pacientes de SD con TMT podrían desarrollar LMA en los siguientes 3 a 5

años^{1,3,16}. Hasta el momento, 14.2% de los casos reportados con erupción vesiculopustular asociada a TMT han desarrollado leucemia. Por lo tanto, el seguimiento estrecho de todos estos pacientes, aun aquéllos con fenotipo normal, es obligado, para poder identificar en forma temprana el desarrollo de leucemias^{1,2}.

REFERENCIAS

1. Solky B, Yang C, Xu X, Levins P. Transient myeloproliferative disorder causing a vesiculopustular eruption in a phenotypically normal neonate. *Pediatric Dermatol* 2004; 21:551–54.
2. Burch J, Weston W, Rogers M, Morelli J. Cutaneous pustular leukemoid reactions in trisomy 21. *Pediatric Dermatol* 2003;20: 232–37.
3. Brodeur G, Dahl G, Williams D, et al. Transient leukemoid reaction and trisomy 21 mosaicism in a phenotypically normal newborn. *Blood* 1980;55:691-93.
4. Ridgway D, Benda G, Magenis E, et al. Transient myeloproliferative disorder of the Down type in the normal newborn. *Am J Dis Child* 1990;144:1117–19.
5. Bhatt S, Schreck R, Graham J, et al. Transient leukemia with trisomy 21: description of a case and review of the literature. *Am J Med Genet* 1995;58:310–14.
6. Lerner L, Wiss K, Gellis S, Barnhill R. An unusual pustular eruption in an infant with Down syndrome and a congenital leukemoid reaction. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35:330-33.
7. Nijhawan A, Baselga E, Gonzalez-Ensenat A, et al. Vesiculopustular eruptions in Down syndrome neonates with myeloproliferative disorders. *Arch Dermatol* 2001;137:760-63.

8. Viros A, Garcia-Patos V, Aparicio G, et al. Sterile neonatal pustulosis associated with transient myeloproliferative disorder in twins. *Arch Dermatol* 2005;141:1053-54.
9. Wirges M, Stetson C, Oliver J. Pustular leukemoid reaction in a neonate with Down syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: S62-64.
10. Moriuchi R, Shibaki A, Yasukawa K, et al. Neonatal vesiculopustular eruption of the face: a sign of trisomy 21-associated transient myeloproliferative disorder. *Br J Dermatol* 2007; 156: 1373–74.
11. Uhara H, Shiohara M, Baba A, Shiohara J, et al. Transient myeloproliferative disorder with vesiculopustular eruption: Early smear is useful for quick diagnosis. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60:869-71.
12. Nornhold E, Li A, Rothman I, et al. Vesiculopustular eruption associated with transient myeloproliferative disorder. *Cutis* 2009; 83: 234-36.
13. Piersigilli F, Diociaiuti A, Boldrini R, et al. Vesicopustular eruption in a neonate with trisomy 21 syndrome as a clue of transient myeloproliferative disorders. *Cutis* 2010; 85: 286-88.
14. Kwong K. Transient leukaemia in newborn infants with trisomy 21. *Br J Haematol* 2003; 122: 686–91.

15. Rabin K, Whitlock JJ. Malignancy in children with trisomy 21. *Oncologist* 2009; 14: 164-73.
16. Roy A, Roberts I, Norton A, Vyas A. Acute megakaryoblastic leukaemia (AMKL) and transient myeloproliferative disorder (TMD) in Down syndrome: a multi-step model of myeloid leukaemogenesis. *Br J Haematol* 2009; 147:3–12.
17. Madan V, Williams J, Lear L. Dermatological manifestations of Down's syndrome. *Clin Exp Dermatol* 2006;31:623–29.

A N E X O S

FIGURA 1



FIGURA 2 a y b

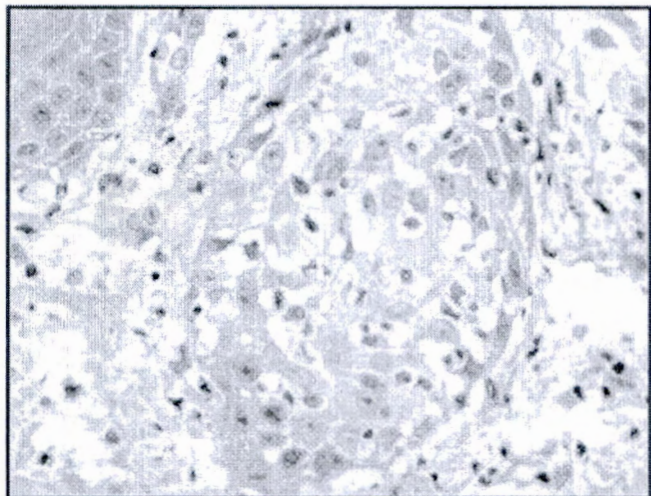


FIGURA 3



I N P
CENTRO DE INFORMACIÓN
Y DOCUMENTACIÓN

FIGURA 4



FIGURA 5



Autor & Año	Sexo	Inicio (días de vida)	Morfología	Topografía	Pico cuenta leucocitaria	Mejoría cutánea en	Seguimiento
Brodeur ³ 1980	Masculino*	NR	Pápulas	Cara, tronco & extremidades inferiores	160x10 ⁹ /L 60% blastos	NR	Sano a los 9 meses de edad
Ridgway et al ⁴ 1990	Masculino*	1	Erupción maculopapular difusa, vesículas	Tronco, extremidades proximales	66x10 ⁹ g/L 0.53% blastos	NR	Sano a los 5 1/2 años
Bhatt et al ⁵ 1995	Masculino	1	Pústulas, costras, erupción eritematosa	Principalmente cara, diseminada a todo el cuerpo	84,9 x10 ³ /μL 50% blastos	NR	Sano a los 13 meses
Lerner et al ⁶ 1996	Masculino	1	Erupción Vesiculopustular	Áreas de trauma cutáneo en piel cabelluda, frente, mejillas, tronco & extremidades	18950/L 12% blastos	2 semanas	Leucemia Aguda mielógena
Nijhawan ⁷ 2001	Masculino	13	pápulas & pústulas eritematosos	Sitios de trauma en brazos & piernas	153x10 ⁹ /L 46% blastos	Si siguientes semanas	Sano a los 4 meses
	Masculino	1	Vesículas umbilicadas, pápulas eritematosas & pústulas	Cara, tronco, extremidades incluyendo palmas & plantas	87x10 ⁹ /L 80% blastos		Leucemia Linfocítica aguda. Murió a los 6 meses de edad
	Femenino	2	lesiones	Mejillas, mentón	13.6x10 ⁹ /L 42% blastos	2 semanas	Sano a los 7 meses de edad

			vesiculopustular es costras				
Burch et al ² 2003	Masculino	4	Papulovesículas & pústulas	Cara, tronco, extremidades inferiores	137.5x10 ³ /μL 83% blastos		Sano a los 6 meses de edad
	Femenino	3	Vesículas, pústulas & erosiones	Cara, tronco posterior & brazos (sitios de trauma previo)	15 x10 ³ /μL 40% blastos	2 semanas	Neutropenia a los 9 meses de edad
Solky et al ¹ 2004	Femenino*	6	Vesículas agrupadas, úlceras (tipo punch), costras serosanguíneas	Periorbital, abdominal, periné	73.2 x10 ³ /μL 52% blastos	1 mes	Leucemia aguda mielocítica M7
Viros ⁸ 2005	Femenino Gemelas	2	Vesículas, pústulas & placas discretamente infiltradas	Sitios de trauma previo o presión	NR	3 meses	NR
Wirges M ⁹ 2006	Masculino	NR	Pápulas & vesículas	Mejilla, tronco, extremidades	46 x10 ³ /μL 46% blastos	2 meses	NR
Moriuchi et al ¹⁰ 2007	Femenino*	Poco después del Nacimiento	Erupción Vesiculopustular & costras	Mejillas & Sitios de trauma previo o presión	99.7 x10 ³ /μL	1 mes	Sano al año de edad
Uhara et al ¹¹ 2009	Masculino	1	Eritema con pequeñas pápulas, vesículas &	Cara, tronco, extremidades proximales	10% blastos	10 días	NR

			pústulas				
Normhold et al ¹² 2009	Femenino	3	Erupción eritematosa vesiculopustular	Cara, Tronco & extremidades	89.6310 ⁹ /L 24% mieloblastos		leucocitosis & trombocitosis mejoraron (primer semana de vida), función hepática empeoró progresivamente. Recibió citosina arabinosido y las lesiones cutáneas mejoraron importantemente así mismo la disfunción hepática que resolvió gradualmente
Piersigilli et al ¹³ 2010	Femenino	8	Lesiones papulovesiculares & papulopustulares con eritema, algunas costras amarillentas	mejillas, párpados & brazos	66.93x10 ⁹ /L 70% blastos	2 meses	Sano a los 18 meses
Narvaez et al 2011	Masculino	13	Erupción papulovesicular	Mejillas, brazos, piemas	54.4 x10 ⁹ /μL	2 meses	Sano a los 11 meses
	Masculino	16	Erupción	Cara, tronco,	87 x10 ⁹ /μL	4 meses	Sano a los 4

	Masculino	20	papulopustular Erupción papulopustular & exulceraciones	brazos, piernas Mejillas	50% blastos 36.7 x10 ³ /μL	3 meses	meses Sano a los 3 meses
	Masculino	1	Erupción papulopustular & vesicular	Sólo respetaba region palmoplantar	31.4 x10 ³ /μL,45%	2 meses	Sano a los 2 meses

*Mosaico para Síndrome de Down; el resto de los casos Síndrome de Down

NR No reportado

INP
CENTRO DE INFORMACIÓN