

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA CONGENITA

Reporte de un caso

— Dr. Marco Tulio Torres Vera

Adjunto. Servicio de Recién Nacidos.
Departamento de Pediatría.
Hospital Universitario.
Maracaibo.

— Dr. Fernando García Tamayo.

Residente. Departamento de Pediatría.
Hospital Universitario.
Maracaibo.

— Dr. Manuel León Luzardo.

Cátedra de Clínica Médica.
Escuela de Medicina.
Universidad del Zulia.
Maracaibo.

INTRODUCCION

La leucemia congénita con manifestaciones clínicas que permitan hacer el diagnóstico inmediatamente después del nacimiento, es una enfermedad poco frecuente. La primera revisión de la literatura la hizo Kelsey y col.¹ en 1939; aceptando sólo ocho casos, más uno que ellos reportaron, y dividieron las leucemias congénitas en tres grupos, según las primeras manifestaciones de la enfermedad aparecieran en el momento del nacimiento, durante la segunda o tercera semana, o entre la tercera y la sexta semanas de la vida. Pierce², en 1959, hace una nueva revisión y reúne 45 casos, de los cuales sólo 21 corresponden al primer grupo.

El motivo de este trabajo es presentar el reporte, clínico y anatomopatológico, de una niña que ingresó al Servicio de Recién Nacidos del Departamento de Pediatría del Hospital Universitario, inmediatamente después del nacimiento y que presentaba, desde ese momento, todos los signos que han sido considerados clásicos en esta forma congénita de la enfermedad.

PRESENTACION DEL CASO

Nombre: M. E. L. Historia clínica: 06-75-90. Fecha de nacimiento: 21-8-66. Fecha de muerte: 8-10-66.

Antecedentes familiares: Madre de 28 años, sana, con exámenes complementarios normales hace dos años; sin antecedentes de importancia. Padre de 34 años, sano, sin antecedentes de importancia. Abuelo paterno y un primo, muertos hace varios años por una "enfermedad de la sangre" cuya etiología no se pudo precisar. La paciente tiene un hermano de 1 año de edad, sano aparentemente.

Antecedentes obstétricos: Producto de 2º embarazo, de 8 meses y 15 días. Parto eutócico, con presentación cefálica, de 5 horas de duración, sin ruptura prematura de membranas ni amniotitis.

Examen físico al nacer: Buenas condiciones generales. Apgar: 10 puntos. Peso: 2.850 grs.; talla: 48 cms.; circunferencia cefálica: 33 cms. y circunferencia torácica: 31 cms. Con los siguientes hallazgos positivos: 1) nódulos subcutáneos, pequeños, duros, violáceos, generalizados, pero mayores y más abundantes en tórax y cabeza; 2) petequias y equimosis generalizadas (Fig. 1); 3) hepatoesplenomegalia. El resto del examen físico fue considerado normal.

Evolución: Al día siguiente se encuentran las mismas manifestaciones y aparece un tinte icterico moderado de piel.

El examen hematológico indica leucocitosis elevada, con abundantes formas jóvenes inmaduras que fueron consideradas blastos. Posteriormente se comprueba una trombocitopenia. Se administra sangre fresca y se indican esteroides y vitamina K. Cinco días más tarde había una mejoría notable de las manifestaciones clínicas, con desaparición de las petequias y de las equimosis; pero persistían los nódulos, principalmente uno en la región pectoral izquierda (Fig. 2). La hepatoesplenomegalia se reduce de tamaño, pero no llega a desaparecer. Entre el día 31 y el día 5, la niña presenta pequeños ganchos febriles. Persisten los nódulos y el aumento del tamaño de hígado y bazo. Pero no hay nuevas manifestaciones hemorrágicas. Se aprecia secreción purulenta en el oído derecho, que desaparece 5 días más tarde. El 15-9-66, la paciente presenta moderado meteorismo, una red venosa colateral supra-umbilical que se hace más evidente posteriormente, y, varios días más tarde, nuevamente pequeños ganchos febriles, que coinciden con evacuaciones líquidas por dos días. No hubo deshidratación. Al mismo tiempo, el examen físico revela una tumoración en flanco izquierdo, de 4 x 4 cm., que parece corresponder al riñón de ese lado. Con urografía se observa una eliminación muy débil del contraste por ambos riñones, sin deformaciones de las pelvis. Al día siguiente de aplicar el enema previo a ese estudio, la paciente presenta enterorragia moderada y fiebre. Se indica nueva transfusión de sangre y antibióticos y ceden estos síntomas. El 7-10-66 se practica la biopsia del nódulo subcutáneo en pectoral izquierdo y al día siguiente

hay una hemorragia moderada a nivel de la herida quirúrgica, que se detiene parcialmente. La niña muere el 8-10-66.



Fig. N° 1. Fotografía de la paciente, pocas horas después del parto. Nódulos y equimosis generalizados.

Exámenes complementarios.— La hemoglobina, que era de 14.6 grs. % pocos días después del nacimiento, descendió a cifras que oscilaron entre 11 y 6 grs. %, con hematócritos de 31 y 24. La cuenta blanca siempre fue elevada, con cifras entre 187.000 y 45.000, predominando los blastos (96 % a 27 %), con neutropenia (2 % a 15 %). Controles sucesivos de plaquetas revelaron valores bajos: 30.000 a 60.000. El tiempo de protrombina: testigo 13 segundos, paciente 16 segundos; la actividad protrombínica: 69 %.

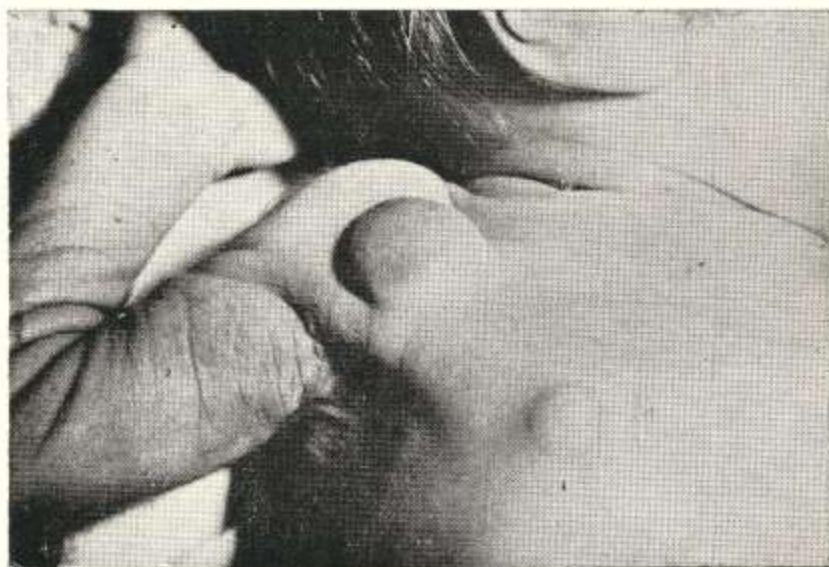


Fig. N° 2. Detalle de la región pectoral, a los 30 días de edad. Nódulo subcutáneo solitario, duro y de color rosado violáceo.

Bilirrubina: 5 mlgr.%. Grupo de la madre: A-Rh +; grupo del paciente: O-Rh +. Las pruebas cruzadas, salina, albúmina y Coombs, fueron negativas. La **médula ósea**, con tinción Wright-Giemsa, estaba completamente infiltrada por blásts del tipo observado en la sangre periférica. Había escasos mielocitos y promielocitos; ausencia casi completa de los elementos normales de las series mieloide y eritroide. El 14% de los elementos de tipo mononuclear son peroxidasa positivos (serie mieloide en maduración). La **orina** fue patológica en varios controles: cilindros, albúmina, bacterias, glóbulos de pus, reacción alcalina. No se encontraron células de inclusión citomegálicas en el sedimento. Los exámenes de **bioquímica sanguínea** revelaron las siguientes cifras: Urea: 22 mlgr.%; creatinina: 1.5 mlgr.%; ácido úrico: 8.8 mlgr.%; proteínas totales: 5.42 grs.%; albúmina: 3.67 grs.%; globulinas: 1.75 grs.%.

Bacteriología: Diferentes muestras para cultivos revelaron proliferación bacteriana. Varios urocultivos resultaron positivos a *Aerobacter aerogenes* y *Proteus mirabilis*, sensibles a nitrofuranos, mandelamine y britapen. Un coprocultivo reveló *Escherichia coli* y *Proteus mirabilis*. Y el cultivo de la secreción del oído de-

recho: Estafilococos albos, manita y coagulasa negativas. **Serología:** V.D.R.L. no reactivo. **Radiografías:** los estudios radiológicos de cráneo, tórax y huesos largos, fueron normales. La placa simple de abdomen sólo mostró la hepatoesplenomegalia y unas siluetas renales descendidas, probablemente por el aumento de las vísceras nombradas primero.

Biopsia del nódulo cutáneo: a) macroscópico: fragmento de piel de 3 x 2.5 cm. En el celular subcutáneo hay una masa de tejido de color pardo oscuro con zonas hemorrágicas; b) microscópico: fragmento de piel densamente infiltrado por elementos mielógenos, desde la zona inmediata de la epidermis hasta el celular subcutáneo, los cuales forman bandas o masas repartidas en una forma difusa, que, en ocasiones, se encuentran en el interior de algunos vasos. Conclusión: infiltrado nodular de la piel en leucosis mielógena.

Tratamiento: Antibióticos, nitrofuranos, esteroides, transfusiones de sangre fresca, vitamina K.

Diagnósticos clínicos finales: 1—Leucemia mieloide aguda congénita. 2—Otitis externa derecha supurada. 3—Diarrea aguda febril. 4—Pielonefritis aguda. 5—Septicemia. 6—Tumor renal izquierdo (?).

Informe anatomopatológico: Protocolo N° 29466.

Macroscópico: Cadáver de niña desnutrida, con abdomen globuloso. En la región deltoidea izquierda se encuentra herida operatoria reciente, de 4 cm., a cuyo alrededor se encuentra amplia zona de color oscuro que se extiende hasta la 4ª costilla derecha y 5ª costilla izquierda. Al abrir el cuerpo se encuentran extensas zonas hemorrágicas en un área de 10 cm. alrededor de la herida. No hay líquidos en las cavidades pleural, pericárdica y abdominal.

Aparato respiratorio: Laringe, tráquea y bronquios contienen escasa cantidad de material serohemorrágico y espumoso. Los lóbulos superior y medio del pulmón derecho tienen la consistencia aumentada. Punteado mínimo difuso, de aspecto hemorrágico en la superficie del parénquima pulmonar. Zonas de atelectasia mínima. Regular cantidad de sangre extravasada en tejido peritraqueal, muy cerca de la laringe.

Aparato circulatorio: Corazón sin lesiones. En el pericardio visceral se encuentran escasos puntos hemorrágicos, sobre todo en la cara anterior del ventrículo izquierdo.

Aparato génitourinario: Los riñones pesan 42 grs. cada uno, y miden 3.5 x 3 x 3.5 cm. Son de configuración fetal. Al corte, es difícil precisar los límites entre la zona cortical y la medular. La pelvis del riñón derecho presenta escasos puntos hemorrágicos y contiene dos pequeños cálculos de superficie irregular, color amarillo, y que miden 0.2 y 0.3 cm. respectivamente. Escaso punteado hemorrágico en la mucosa vesical.

Aparato digestivo: El intestino delgado muestra múltiples puntos hemorrágicos que se observan muy bien por debajo de la serosa. En el intestino grueso, desde el ciego al recto-sigmoide, se encuentran ulceraciones de la mucosa, de 0.7 cm. de diámetro como promedio. Estas úlceras son más amplias en la porción descendente y terminal del colon. En la porción distal del colon descendente las úlceras muestran un aspecto necrótico, con fondo marrón oscuro; mientras que las otras tienen un fondo amarillo claro y están rodeadas de un halo rosado. En la mitad superior del colon descendente se encuentra una úlcera con las características ya mencionadas, y a esta altura, en la serosa, se aprecia una marcada reacción peritoneal con formación de material exudativo de aspecto purulento, el cual prácticamente rodea el bazo. Asimismo, existe una fuerte reacción en la cara interna de la pared abdominal, a nivel de la porción umbilical. El hígado pesa 183 grs. y mide 14 x 7 x 5 cm.; no muestra lesiones al corte.

El bazo pesa 27 grs. y mide 6 x 3 x 1.5 cm.; se encuentra recubierto en casi toda su superficie por un exudado fibrinopurulento. Al corte es sumamente congestivo.

Microscópico: 1— Hígado: la totalidad de los sinusoides se encuentran ocupados por células cuya imagen corresponde a mieloblastos de tamaño variable, con núcleo de forma redondeada, oval o arriñonada; con nucléolo; cromatina dispersa en finos gránulos; citoplasma basófilo. Escasa cantidad de polimorfonucleares. Figuras de mitosis (Fig. 3). 2— Pulmón: marcado aumento del grosor de los tabiques interalveolares, en los cuales se observan: vasodilatación y presencia intra y extravascular de hemáties, mieloblastos y abundantes polimorfonucleares. Muy pocos alvéolos atelectásicos. 3— Bazo: infiltración considerable del pa-

rénquima por elementos blásticos que se ubican fundamentalmente en la pulpa roja. La arquitectura histológica típica del órgano se ha perdido. 4— Cerebro y cerebelo: sin lesiones histológicas que mencionar, excepto que los vasos meníngeos se observan taponados casi por completo por blastos (Fig. 4). 5— Riñón: es el órgano más afectado por la infiltración de elementos blásticos, los cuales se encuentran tanto en la zona cortical como en la medular, repartidos difusamente. 6— Ganglio linfático: este órgano, lo mismo que el bazo, ha perdido su arquitectura histológica característica y se muestra sumamente infiltrado por mieloblastos.

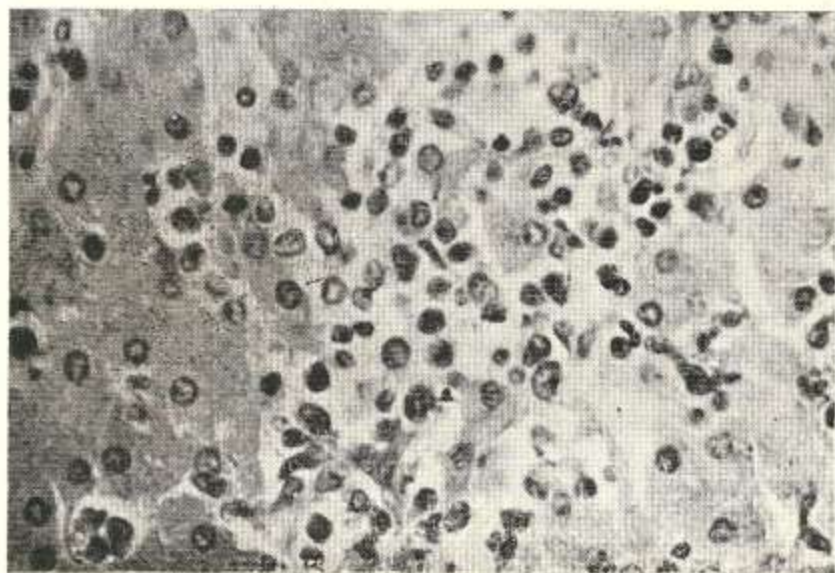


Fig. N° 3. Sinusoides hepáticos infiltrados por numerosos mieloblastos.

7— Miocardio: sin lesiones histológicas. Numerosos elementos blásticos en las ramificaciones de las coronarias. 8— Timo: abundantes células linfocíticas y escasos mieloblastos. 9— Adrenal: marcada infiltración mieloblástica. 10— Intestino delgado: marcada infiltración por blastos de la lámina propia de la mucosa, con edema y desprendimiento en parte de las glándulas. 11— Colon: moderado edema de todas sus capas, con manifiesto infiltrado mieloblástico y escasos polimorfonucleares neutrófilos. 12— Médula ósea: marcada hiperactividad con predominio de la formación de mieloblastos.

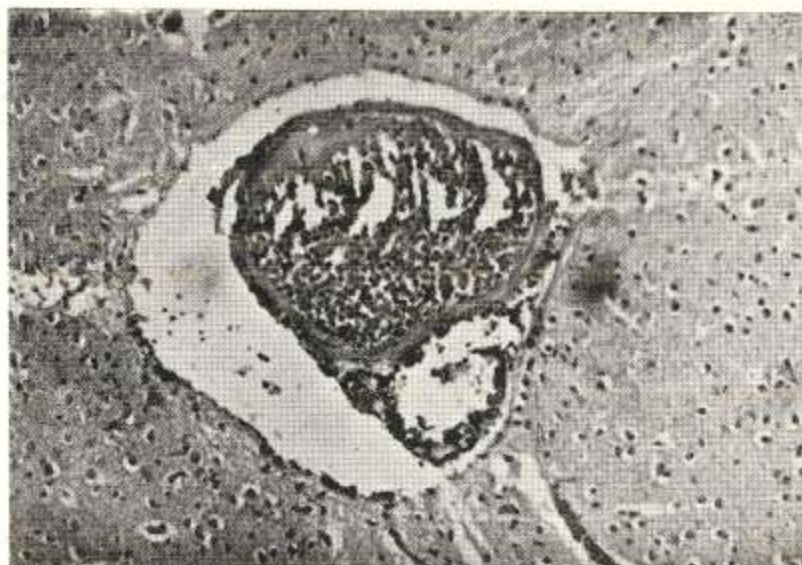


Fig. N° 4. Vaso meníngeo cuya luz está ocupada casi completamente por mieloblastos.

Diagnósticos anatomopatológicos: 1— Leucemia mieloide congénita. 2— Bronconeumonía. 3— Hemorragia post-operatoria (toma de biopsia). 4— Enterocolitis ulcerosa perforada (peritonitis focalizada). 5— Litiasis renal derecha.

COMENTARIOS Y DISCUSION

No se conoce aún la etiología de la leucemia, aunque ella ha sido relacionada con diferentes factores⁹. La comprobación de esta enfermedad in útero y su presentación simultánea en gemelos monocigóticos⁸, sugiere que la importancia de los factores genéticos pudiera ser significativa. Las investigaciones de los últimos años se han orientado en este sentido. Existen varios trabajos interesantes sobre el cariograma del leucémico¹³. Sin embargo, todo lo que se puede decir actualmente sobre la etiología de las anomalías encontradas, no pasa más allá de la especulación. Pero es indudable que algunas de estas observaciones no dejan de ser interesantes.

Al igual que en los niños de más edad, en la leucemia neonatal hay un porcentaje de mongólicos que no se puede incrimi-

nar al factor suerte¹⁶. Miller⁹ ha reunido varios casos de niños con otras anomalías citogenéticas (Klinefelter, Síndrome D), que también presentaron leucemia. Probablemente estos niños con anomalías cromosómicas tengan un riesgo mayor de presentar la enfermedad.

Aunque algunas de las madres de los niños con leucemia congénita habían sido irradiadas durante los primeros meses del embarazo y aunque los tejidos fetales son excesivamente susceptibles al efecto leucemógeno de los rayos X, actualmente se cree que es remota la posibilidad de que esta sea la causa de la degeneración maligna de las células sanguíneas del feto. No se conoce con certeza el tiempo de incubación para las leucemias, pero reportes obtenidos sobre la incidencia de leucemia entre los sobrevivientes a las explosiones atómicas en el Japón y trabajos de Palhemus y Koch, en 1959 —citados por Stewart¹⁵—, sobre la leucemia en niños que habían sido irradiados intensamente con anterioridad, fijan entre 4 y 10 años el intervalo comprendido entre la exposición y el comienzo de los síntomas.

Existen ciertamente familias en las cuales algunas enfermedades malignas tienen una incidencia más elevada que en el resto de la población. Pero si se piensa que la leucemia se debe a la transmisión de un gen productor de la enfermedad, a esto se podría objetar que el feto que reciba esta herencia tendría muy pocas oportunidades de sobrevivir. Sin embargo, el hallazgo de un cromosoma parecido al Philadelphia en algunos casos de leucemia congénita⁶, la disminución de la actividad de la fosfatasa alcalina de los leucocitos en las leucemias crónicas y el hecho de que los niños con una trisomía 21 presentan manifestaciones leucémicas con mayor frecuencia que los niños normales, nos conducen a preguntarnos: a) si todo niño leucémico no habrá tenido desde el nacimiento alguna aberración cromosómica latente, que sólo se manifestó más tarde bajo el estímulo de un factor desencadenante, accidental o no, y b) si los genes responsables de la regulación de la leucopoyesis y de la actividad de la fosfatasa alcalina de los leucocitos, no estarían localizados en los cromosomas 21 ó 22.

Las leucemias, en todo caso, podrían clasificarse en precigóticas o postcigóticas, según el agente mutágeno (rayos X?, virus?) actuara antes o después de la concepción del individuo. En el primer caso, los cambios malignos o premalignos ocurri-

rían en las células germinales de los padres. Está, por ejemplo, establecido que las historias clínicas de las madres de leucémicos revelan más radiografías de abdomen que las historias de un grupo de madres control¹⁵. Este mutágeno (rayos X) o cualquier otro, podría afectar diferentes locus, o diferentes alelos del mismo locus y, según el locus intervenido, la malignidad aparecería en uno u otro órgano o sistema. Ahora bien, la mutación en una célula germinal necesariamente no tendría que producir efectos hasta que dicha célula fuese fertilizada. Y aun cuando esto sucediera, las consecuencias serían muy relativas, pues entonces las células podrían evolucionar en varias formas: 1) aborto, 2) leucemia congénita, 3) desarrollo de una enfermedad premaligna, por ejemplo, poliposis intestinal, y 4) un fenotipo normal asociado a un genotipo anormal. En el último caso, este carácter genético premaligno podría ser transmitido a generaciones futuras como un defecto congénito celular, que más adelante, en la siguiente o en otra generación, podría precipitar al individuo hacia la enfermedad ante cualquier circunstancia que determine un stress celular de los glóbulos blancos. En la leucemia adquirida o postcigótica, la mutación afectaría una célula somática, y entonces no habría el peligro de que esta condición precancerosa se transmitiera como un carácter hereditario.

El reporte de casos transitorios de leucemias congénitas en mongólicos^{1, 14}, si bien refuerza la opinión ya señalada en varias revisiones bibliográficas sobre el particular, de que varios casos reportados al principio como leucemias congénitas, no pasaban de ser reacciones leucemoides secundarias a infecciones, déficit de ácido fólico o a incompatibilidad de grupos sanguíneos, no por eso aclara el porqué los leucocitos, en estos niños tarados con una aberración cromosómica —trisomía 21—, proliferan desordenadamente y dan una imagen en la médula y en la sangre periférica morfológicamente idéntica a la de la leucemia mieloide.

Ya señalamos que se ha relacionado⁹, algo más que accidentalmente, la leucemia con algunas enfermedades congénitas que se ha demostrado se deben a mutaciones cromosómicas. No es el momento de calcular hasta qué punto los agentes mutágenos causantes de la premalignidad de algunos cromosomas, afectarían también a otros explicando estas asociaciones. De todos modos, actualmente sólo podemos esperar que nuevas investi-

gaciones aclaren algo más los caminos que abren todas estas hipótesis sobre la patogenia de la leucemia congénita y en general de todos los procesos malignos.

Por lo pronto, si aceptamos la teoría precigótica para la leucemia congénita, tendríamos que preguntarnos en qué momento crucial del desarrollo embrionario actúa el factor que desencadena el inicio de la enfermedad. Según algunos autores¹, esto podría ocurrir entre la quinta y la decimacuarta semana de la vida fetal. Pero según Wintrobe¹⁹, la granulocitopoyesis sólo puede observarse a partir del cuarto mes. Y aunque algunos autores han pretendido establecer una correlación entre la edad del desarrollo en que actúa el factor desencadenante y la presentación simultánea de leucemia neonatal y anomalías congénitas actualmente relacionadas con alteraciones cromosómicas, otros², aun confirmando el hallazgo de una leucemia congénita en niños mongólicos, no sostienen el mismo criterio y prefieren hablar de una predisposición a la malignidad. En nuestro caso, la presencia de cálculos de ácido úrico en la pelvis del riñón derecho y de células mieloides bien diferenciadas en los diferentes órganos, nos hacen suponer que la enfermedad estuvo presente desde una temprana edad de la vida intrauterina.

Sin duda, el feto tolera mejor la leucemia in útero que después del nacimiento. El aporte materno de un estímulo eritropoyético o de un factor desconocido que neutraliza o frena parcialmente el desarrollo exagerado de la serie blanca, podría explicar, según algunos autores, los niveles normales de hemoglobina en el momento de nacer y la rápida caída de los mismos a medida que se agotan las reservas obtenidas a través de la placenta y el por qué algunos niños sólo llegan a presentar manifestaciones leucémicas algunas semanas después del parto.

La aparición de nódulos subcutáneos en estos enfermos traduciría un esfuerzo por sobrevivir, desarrollando tejido hematopoyético en otros órganos. El análisis histológico de estos nódulos los puede mostrar muy vascularizados y con abundantes células hematopoyéticas e infiltrado leucémico¹². Otras veces, a la sección, presentan la típica apariencia verdosa del cloroma, que ha sido considerado también como un signo de la leucemia aguda mieloide¹⁰. Otras lesiones de piel no específicas, clasificadas como leucemides, pueden ser pápulas, vesículas, bulas,

eritemas o petequias, y no contienen infiltración de células hematópoyéticas y leucémicas ^{4, 12}.

Generalmente, los niños que al nacer presentan nódulos sobreviven poco tiempo. En estos casos, la transferencia placentaria de la madre al feto no sería tan efectiva como en los niños que demoran 3 a 6 semanas en dar las primeras manifestaciones; aunque es necesario señalar que algunos autores han dudado del carácter congénito de estas últimas leucemias.

Nuestro paciente no presentaba ningún estigma mongólico. Lamentablemente no fue posible el estudio de su cariotipo. Pero no había malformaciones congénitas asociadas, ni la historia familiar obstétrica de la madre ni la anamnesis revelaron la incidencia de enfermedades malignas o malformaciones.

La neutropenia y la administración de esteroides, a pesar de estar cubierto por los antibióticos, contribuyeron probablemente a la diseminación de la infección que lo llevó a la muerte. La hemorragia en la herida quirúrgica también influyó algo. Existe una correlación entre la neutropenia exagerada presente en la sangre periférica (2%) y la infiltración de varios órganos por elementos polimorfonucleares. La perforación del intestino grueso fue probablemente el comienzo del cuadro terminal, aunque la niña había presentado ya focos piógenos en diferentes órganos. Los hallazgos anatomopatológicos nos permiten suponer que la evolución de la sepsis fue solapada y demoró mucho en manifestarse; pero aunque así fuera, es arriesgado suponer que estaba presente en el momento del nacimiento. No había antecedentes obstétricos de amniotitis, el estado general fue aceptable hasta 3 días antes de la muerte y el número de blastos en la sangre periférica era muy elevado (94%). La identificación de éstos como elementos de la serie granulocítica fue posible gracias a una prueba peroxidasa positiva, y más tarde, anatómicamente, al comprobarse la infiltración masiva en los diferentes órganos, particularmente en los sinusoides hepáticos. Excepto unos pocos casos ⁵, la mayoría de las leucemias congénitas son mieloblásticas.

De modo que aunque la septicemia fue el punto final de la enfermedad de nuestra paciente, está descartada la posibilidad de que una reacción leucemoide fuese la causa del cuadro clínico y hematológico que la niña presentaba desde el primer día de edad. Los exámenes de laboratorio descartaron además el diag-

nóstico de una eritroblastosis fetal, enfermedad con la cual a veces es difícil la diferenciación¹⁷. Entre los otros diagnósticos diferenciales que se consideraron y luego fueron descartados, están las enfermedades de inclusiones citomegálicas, la sífilis congénita, la púrpura trombocitopénica congénita, la anemia aplásica de Fanconi, y dentro de las leucosis, el cloroma. La tumoración renal que se palpaba en el flanco izquierdo, la atribuimos al infiltrado leucémico del riñón¹⁸, y la duda que planteaba la eliminación del contraste, la aclaró la autopsia al mostrarnos el proceso de reacción peritoneal focalizado alrededor del riñón izquierdo.

RESUMEN

Se presenta el caso de una niña recién nacida que murió a la edad de 1 mes y 17 días, y que presentó desde su nacimiento todos los signos clínicos que han sido considerados clásicos en la leucemia congénita. La paciente presentó una serie de focos infecciosos a repetición y finalmente murió con un cuadro que, clínica y anatomopatológicamente, fue considerado como una septicemia. El elevado número de blastos en la sangre periférica, la prueba de la peroxidasa positiva, además de los signos clínicos y de la infiltración masiva de casi todos los órganos por elementos mieloblásticos, nos permiten sostener el diagnóstico de leucemia mieloide aguda congénita.

Se revisó la literatura mundial y se comprobó la poca frecuencia de la enfermedad en los recién nacidos. Se hacen comentarios sobre la etiología de la leucemia, que actualmente es objeto de numerosos e interesantes estudios y especulaciones. Se trata probablemente del primer caso reportado en nuestro país y el segundo en la literatura médica latinoamericana.

AGRADECIMIENTO

Los autores agradecen la colaboración brindada por el Dr. Alejandro Avila, Médico Residente del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Universitario de Maracaibo, por la descripción anatomopatológica de las lesiones.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. — BERNHARD, W. G. y col. "Congenital leukemia". *Blood*. 6: 990-1001. 1951.
2. — CHI HAO LEE; ERDOGAN CINER. "Congenital leukemia associated with mongolism". *J. Pediat.* 51: 303-305. 1957.
3. — ENGEL, R. R. y col. "Transient congenital leukemia in 7 infants with mongolism". *J. Pediat.* 65: 303-305. 1964.
4. — FUENTES OLANO, C. "Un caso de leucemia mieloide aguda congénita". *Bol. Med. Hosp. Inf. Méx.* 20: 587-591. 1963.
5. — HEEN, R. C. "Congenital lymphatic leukemia". *Amer. J. Dis. Child.* 80: 800-802. 1950.
6. — HONDA, F. y col. "Serial cytogenetic and hematologic studies on a mongol with trisomy-21 and acute congenital leukemia". *J. Pediat.* 65: 880-887. 1964.
7. — KELSEY, W. M.; ANDERSEN, D. H. "Congenital leukemia". *Amer. J. Dis. Child.* 58: 1268-1277. 1939.
8. — MAC MAHON, B.; LEVY, M. A. "Prenatal origin of childhood leukemia". *New Engl. J. Med.* 270: 1082-1085. 1964.
9. — MILLER, R. W. "Etiología de la leucemia infantil". *Clín. Ped. Norteamérica*. Págs. 267-278. Mayo. 1966.
10. — MORRISON, M.; SAMWICK, A. A.; RUBINSTEIN, R. I. "Congenital leukemia with chloroma". *Amer. J. Dis. Child.* 58: 332-338. 1939.
11. — PIERCE, M. I. "Leukemia in the newborn infant". *J. Pediat.* 54: 691-706. 1959.
12. — REIMANN, D. L. y col. "Congenital acute leukemia. Skin nodules, a first sign". *J. Pediat.* 46: 415-418. 1955.
13. — REISMAN, L. E. y col. "Chromosomes studies in leukemia". *New Engl. J. Med.* 270: 591-597. 1964.
14. — ROSS, J. D.; MOLONEY, W. C.; DESFORGES, J. F. "Ineffective regulation of granulopoiesis masquerading as congenital leukemia in a mongoloid child". *J. Pediat.* 63: 1-10. 1963.
15. — STEWART, A. "Aetiology of childhood malignancies. Congenitally determined leukemias". *Brit. Med. J.* 5224: 452-460. 1961.
16. — SUTOW, W. W.; WELSH, V. C. "Acute leukemia and mongolism". *J. Pediat.* 52: 176-181. 1958.
17. — TAYLOR, F. M.; GEPPERT, L. J. "Congenital mielogenous leukemia". *Amer. J. Dis. Child.* 80: 417-422. 1950.
18. — TUCKER, A. S. y col. "The kidney in childhood leukemia". *Radiology*. 78: 407-413. 1962.
19. — WINTROBE, M. M. "Fundamentos de Hematología". p. 7. Editorial Inter-Médica. Buenos Aires. 1960.