

Revista Médica del IMSS

Volumen
Volume **43**

Número
Number **5**

Septiembre-Octubre
September-October **2005**

Artículo:

Epidemiología de las leucemias agudas en niños. Parte 2

Derechos reservados, Copyright © 2005:
Instituto Mexicano del Seguro Social

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



medigraphic.com

Juan Manuel
Mejía-Aranguré,
Manuel Carlos
Ortega-Álvarez,
Arturo
Fajardo-Gutiérrez

Unidad
de Investigación Médica
en Epidemiología Clínica,
Hospital de Pediatría,
Centro Médico Nacional
Siglo XXI,
Instituto Mexicano
del Seguro Social

Comunicación con:

Juan Manuel
Mejía-Aranguré.
Tel.: 5627 6900,
extensiones: 22451,
22542 y 22453.
Fax: 5627 6942.

Dirección electrónica:
jmejiaa@cis.gob.mx

*Este trabajo fue apoyado parcialmente por los financiamientos del Instituto Mexicano del Seguro Social (FP-00038/218/415/458/459) y del CONACyT (G30670-M y Fondo Sectorial CONACyT-Salud 102/A-1)

Epidemiología de las leucemias agudas en niños. Parte 2*

RESUMEN

La causa de la mayoría de las leucemias agudas se desconoce, sólo pocas exposiciones se han establecido firmemente como factores de riesgo. Actualmente se considera que las leucemias en los niños son el resultado de la interacción de diferentes factores ambientales y de la susceptibilidad genética a la enfermedad. En la primera parte de esta revisión se abarcaron fundamentalmente los factores relacionados con el ambiente del niño. En esta segunda parte se describen algunos de los factores propios del niño y otros factores propuestos, pero que en la investigación epidemiológica han sido evaluados con menos frecuencia. De los factores del huésped el más importante es el síndrome de Down. Los aspectos de susceptibilidad, como alelos HLA, y los relacionados con exposiciones alrededor del hogar, infecciones tardías y tiempo en que ocurren las exposiciones, requieren mayor investigación. Futuros estudios que evalúen la interacción entre la susceptibilidad a la leucemia aguda y los factores ambientales, podrían conducir al mejor entendimiento de los mecanismos causales de la enfermedad y a dictaminar medidas preventivas más adecuadas.

SUMMARY

The causes of most leukemias are unknown; only a few exposures have been established as risk factors. Nowadays, the AL in children is considered as the result of the interaction of different environmental factors with the genetic susceptibility to the disease. In the first part of this review, the child's environmental factors were basically covered. Now, in this second part, we are describing some factors of the child himself, as well as other proposed factors, but which have been evaluated in epidemiological research with less frequency. The most important host factor is Down's syndrome. Susceptibility aspects, such as HLA alleles, and aspects related to exposures around the home, late infections and the time in which the exposures occur, require more research. Studies that assess the interaction between the susceptibility to the acute leukemia and the environmental factors could lead to the better understanding of the causal mechanisms of the disease and to more adequate preventive strategies.

Introducción

Estudios epidemiológicos de cáncer en población pediátrica han evaluado un gran número de posibles factores de riesgo para su desarrollo, pero sólo 5 a 15 % de los factores genéticos y familiares de las diferentes categorías de cáncer en niños han sido confirmados, por lo que los genes han contribuido modestamente en identificar el riesgo de cáncer.^{1,2} Las exposiciones ambientales y factores exógenos explican únicamente 5 a 10 % de la ocurrencia del cáncer en edad pediátrica,^{1,3,4} esto significa que aun se desconoce la etiología de 80

a 90 % de las neoplasias en niños. En los últimos 20 años se han realizado grandes estudios para identificar exposiciones y genes que expliquen ese 90 % restante.⁴

La situación es semejante en las leucemias agudas: la causa de la mayoría de ellas no se conoce, sólo pocas exposiciones se han establecido firmemente como factores de riesgo.³ Actualmente se entiende que las leucemias agudas en los niños son el resultado de la interacción de diferentes factores ambientales con la susceptibilidad genética a la enfermedad.⁵

Palabras clave

- ✓ leucemia
- ✓ niños
- ✓ síndrome de Down

Key words

- ✓ leukemia
- ✓ child
- ✓ Down's syndrome

En la primera parte de esta revisión se abarcaron fundamentalmente los factores relacionados con el ambiente del niño. Ahora se pretenden señalar algunos de los factores propios del niño, así como otros propuestos menos evaluados en la investigación epidemiológica.

Factores genéticos

Si bien es contundente que el cáncer resulta de una alteración genética,³ se han identificado más de 200 genes involucrados en translocaciones cromosómicas que se asocian con leucemia en niños. Estos incluyen el MLL, TEL y AML1, todos los cuales pueden fusionarse con otros 15 genes;⁶ la anormalidad genética estructural más común es la fusión de estos dos últimos. Esto es generado por la translocación entre los cromosomas 12 y 21. El simultáneo rompimiento de ambos cromosomas es seguido por un error de reparación del DNA. Los rompimientos cromosómicos pueden ocurrir más o menos aleatoriamente en una limitada región de estos genes, pero las células de cada paciente leucémico son únicas (un clón específico) en el punto de ruptura de la secuencia del DNA.⁷ Aproximadamente 50 % de todos los casos con leucemia aguda linfoblástica tiene un genotipo con hiperdiploidia alta (número modal de cromosomas mayor a 51) o la translocación cromosómica TEL-AML1.⁸ Por otro lado, al realizar el tamizaje en los cordones umbilicales de recién nacidos, en 600 muestras se ha encontrado sólo 1 % de la fusión del gene TEL-AML1, lo que indica baja frecuencia de la conversión de la clona preleucémica.⁷

Síndromes hereditarios

La gran diversidad de cambios cromosómicos y moleculares en las células leucémicas y la autorrestricción de la mayoría de las leucemias agudas sugieren que éstas son adquiridas, no hereditarias. Sin embargo, una pequeña pero significativa proporción (más de 5 %) se asocia con síndromes de predisposición genética hereditaria.⁹

Uno de estos síndromes es la ataxia telangiectasia, en la que más de 10 % de los niños que la presentan desarrolla leucemia o linfoma antes de los 15 años. El síndrome de Bloom es una variable común del síndrome inmunodeficitario

ligado al sexo, con agammaglobulinemia y deficiencia de IgA; un estudio de este padecimiento reportó que dos de cada 10 niños desarrollaron leucemia aguda linfoblástica.³

Los síndromes hereditarios con falla de la médula ósea más comunes son la anemia de Fanconi y el síndrome de Shwachman-Diamond. El riesgo de desarrollar leucemia aguda mieloblástica o mielodisplasia en la anemia de Fanconi antes de los 15 años de edad va de 5 a 15 %, y para el síndrome de Shwachman-Diamond, de 10 % en los primeros 15 años. La anemia de Fanconi, la ataxia telangiectasia y el síndrome de Bloom son enfermedades autosómicas recesivas de reparación del DNA asociadas con cáncer en niños, caracterizadas por múltiples anormalidades congénitas y falla progresiva de la médula ósea.^{3,10}

Síndrome de Down

La susceptibilidad genética más importante para el desarrollo de leucemia aguda en niños es el síndrome de Down. Un riesgo relativo muy alto para desarrollar leucemias ha sido encontrado en forma repetida, 10 a 20 veces más que en la población general, si bien el riesgo se incrementa 500 veces en un tipo especial de leucemia aguda mieloblástica: LAM-M7.¹¹ Aproximadamente 60 % de las leucemias en niños con síndrome de Down son agudas linfoblásticas y 40 %, agudas mieloblásticas.³ Este riesgo sólo se observa en los individuos menores de 20 años,¹² pues en los mayores de esta edad el riesgo de padecer cualquier padecimiento oncológico es menor al de la población general.¹³ Estos hallazgos probablemente se deben a que los niños con síndrome de Down tienen mayor frecuencia de mutaciones somáticas espontáneas.¹⁴

Los mecanismos más señalados en los niños con síndrome de Down como predisponentes al desarrollo de la leucemia aguda son el aumento de la fragilidad cromosómica, la alteración de los mecanismos de reparación del DNA, algunas alteraciones inmunológicas y aumento de la replicación viral.^{12,15} Por otro lado, se ha propuesto que contener tres copias del gen AML (*acute myeloid leukemia*), localizado en la zona crítica del síndrome en el cromosoma 21, es lo que aumenta la posibilidad de que estos niños desarrollen leucemia

aguda.^{16,17} Por otro lado, también se ha identificado que la familia de protooncogenes ETS está localizada en el cromosoma 21. Estos genes también influyen en la mielopoyesis normal y su alteración podría influir en el desarrollo de la enfermedad.^{12,18} La secuenciación reciente primero del cromosoma 21 y después de todo el genoma humano, ha abierto enormes posibilidades para descifrar los mecanismos genéticos que pueden estar involucrados en la susceptibilidad aumentada a desarrollar leucemia aguda en los niños con síndrome de Down.¹⁹

No obstante los mecanismos antes descritos, sólo 2 % de los niños con Down desarrolla leucemia aguda.^{12,20} Es probable que el síndrome de Down esté funcionando como un factor de susceptibilidad a la enfermedad, pero es necesario que el niño con este factor se exponga a diferentes situaciones ambientales para que pueda desarrollar leucemia aguda linfoblástica.¹⁵ En el modelo de Knudson para el retinoblastoma, se ha propuesto que el Down podría actuar como la primera mutación y las exposiciones ambientales podrían generar la segunda mutación que traería como consecuencia el desarrollo de la enfermedad.²¹ Entonces es probable que a pesar de la misma exposición a factores ambientales, un niño sin Down no desarrolle leucemia aguda y en cambio un niño con síndrome de Down sí dada su susceptibilidad.

Algunas evidencias señalan que las leucemias agudas de los niños con Down son similares a las de los niños sin este síndrome.²² Tienen una edad similar de presentación y un pronóstico equivalente, por lo que requieren el mismo manejo que las leucemias agudas de niños sin este síndrome.²² Las diferencias consisten en que en la población con leucemia aguda con LMA-M7 no se ha encontrado la translocación t(1;22)(p13;q12)²³ y hay una mayor frecuencia de mosaicismos y de cariotipos constitucionales atípicos que involucran el cromosoma 21.²⁴ Por otro lado, la relación leucemia linfoblástica aguda: mieloblástica aguda de 4:1 o 3:1, que se reporta en la mayor parte los niños con leucemia aguda puede llegar a 2:1 en los niños con síndrome de Down, es decir, expresan mayor proporción de leucemia aguda mieloblástica.¹²

Dado que la leucemia aguda pareciera ser la misma entre niños con síndrome de Down y los niños sin el síndrome, no habría razones para pensar que los factores de riesgo que provocan la enfermedad no fueran los mismos en ambos grupos.^{21,23}

Por esta razón, el mejor modelo para evaluar la interacción ambiente-susceptibilidad puede ser valorar la interacción entre los factores ambientales y el síndrome de Down para desarrollar leucemia aguda.

Juan Manuel Mejía-Aranguré et al.
Epidemiología de las leucemias en niños II

HLA

El complejo principal de histocompatibilidad (MHC, por sus siglas en inglés) puede ser otro factor importante que también influya en la expresión de la leucemia. El MHC, conocido en el humano como complejo HLA, tiene un papel fundamental en la inducción y regulación de la respuesta inmunológica, así como en la vigilancia inmunológica contra antígenos virales y tumorales.²⁴⁻²⁶

Un gran número de enfermedades de etiología y patogénesis no muy conocidas muestran asociación consistente con alelos HLA específicos.^{27,28} No obstante, la mayoría de los sujetos portadores de los alelos asociados a enfermedades no desarrolla enfermedad, lo cual indica que el modo de herencia es complejo y que hay otros factores involucrados en el proceso patológico,^{27,29} entre ellos se han propuesto los virus, algunas bacterias intestinales y factores ambientales como los ocupacionales, alimentarios o medicamentosos.³⁰⁻³³

Algunos mecanismos moleculares señalados para explicar la asociación entre MHC y la enfermedad son:

1. La ruptura de la tolerancia a lo propio conduce a la autoinmunidad e involucra elementos genéticos y ambientales. Ésta se alcanza en condiciones normales por mecanismos complejos que incluyen la anergia y la delección clonal o selección negativa de linfocitos B, Th y CTLs. Por otro lado, las toxinas, patógenos y otros factores pueden desencadenar la autoinmunidad, dando acceso al sistema inmunológico a antígenos normalmente "secuestrados" que en presencia del alelo adecuado inician un ataque autoinmune.³⁴⁻³⁷

En la leucemia no está claro que exista un mecanismo de autoinmunidad, pero se piensa que existe una interacción entre los alelos HLA y algún agente cancerígeno, la cual conduce al cáncer.^{15,35,20,38}

2. Los distintos alelos HLA tienen diferente capacidad de presentación de antígenos extraños. Estas diferencias pueden resultar en

la inducción de una respuesta inmunológica alterada.³⁹ Al respecto, Taylor y colaboradores y Kinlen y colaboradores^{12,38} señalaron que la leucemia pudiera ser el resultado de una respuesta muy agresiva a una infección provocada por un agente común.

3. El mimetismo molecular de secuencias homólogas entre alelos HLA y antígenos propios o extraños puede inducir la síntesis de anticuerpos o de CTLs contra lo propio. La hipótesis se basa en la premisa de que los extraños difieren lo suficiente de HLA para que la tolerancia no se establezca, pero son lo bastante similares para provocar la reactividad cruzada. El antígeno HLA-DR53 tiene un epítope similar al de ciertos virus oncogénicos.^{21,39} Se han demostrado similitudes en cinco a seis aminoácidos de proteínas provenientes del virus del papiloma humano, citomegalovirus, virus linfotrópico-Thumano y otros retrovirus y uno de los epítopes del antígeno HLA-DR53.
4. El HLA puede ser solamente un marcador y aparecer únicamente por desequilibrio de enlace con el o los verdaderos genes de susceptibilidad, debido a la cercanía con ellos. Algunos autores piensan que tal situación puede ocurrir en la leucemia y que los alelos HLA pudieran estar muy ligados a otro gen primariamente involucrado con el desarrollo de la enfermedad.²⁰ Otros proponen que el complejo-T del ratón es el responsable, o incluso una región más grande del cromosoma 6.⁴⁰

De una u otra manera, todos estos mecanismos podrían estar involucrados en el desarrollo de la leucemia aguda, aunque la mayoría de los mecanismos a través de los cuales los alelos HLA se asocian a la leucemia convergen principalmente en que uno o más genes del MHC pueden controlar la carcinogénesis bajo la acción de algún factor químico, virus o radiación.^{20,40} No se piensa que pueda actuar como un factor unicausal, sino que necesita actuar junto con otros genes o que está en desequilibrio de ligamiento con el o los genes principales de susceptibilidad.^{12,20,40,41}

En cuanto a la etiología de la leucemia aguda (especialmente la linfoblástica aguda), Kinlen y Greaves⁴²⁻⁴⁴ proponen que una infección puede tener un papel importante en el desarrollo de la leucemia linfoblástica aguda. Greaves señala que la infección actúa como un promotor más

que un iniciador de la mutación leucemiogénica. Se piensa que los niños que desarrollan leucemia pudieran tener un sistema inmunológico deficiente para reconocer una infección viral.^{38,42} Las moléculas de clase I del MHC unen y presentan el péptido viral a las células T citotóxicas cuando el procesamiento ocurre por vía clásica endosomal. Por su parte, el receptor de T de la célula T se encarga de reconocer e inducir a la célula T para destruir cualquier célula que porte el virus. Sin embargo, la efectividad de esta respuesta depende de la secuencia de un determinado alelo del MHC y podría resultar, en el contexto de los niños expuestos a virus potencialmente leucemiogénicos, que el virus escapara a la inmunidad protectora.³⁸ El niño con síndrome de Down es particularmente vulnerable a las infecciones y tiene alterada la función de las células T y sus células NK tienen baja actividad.⁴⁵ Esto junto con algún alelo del MHC podría aumentar la susceptibilidad a la leucemia aguda.²⁰

Recalcando este último aspecto, Taylor señala que si la leucemia linfoblástica aguda es una respuesta extraña a una infección, entonces el niño con mayor riesgo de desarrollarla es un niño que inherentemente tiene mayor susceptibilidad a sufrir infecciones.³⁸ Sin embargo, no hay evidencias al respecto. Esto enfatiza la importancia de evaluar el MHC y su asociación con la leucemia linfoblástica aguda y en general con la leucemia aguda.

Exposiciones en el hogar

Volviendo a los factores ambientales, es importante señalar que algunos factores requieren mayor investigación, como las exposiciones en el hogar. Vivir cerca de campos electromagnéticos y vivir cerca de plantas nucleares han sido las exposiciones en el hogar más estudiadas y controversiales.⁴⁶ No obstante, existen otras que requieren mayor estudio. La exposición por la proximidad a una industria altamente tóxica o la cercanía a basureros,⁴⁷ y la exposición a zonas de alto tránsito vehicular⁴⁸⁻⁵⁰ se han asociado con un riesgo hasta de 4.7 (IC 95 % = 1.6 a 13.5) para desarrollar leucemia; de igual forma las exposiciones propias del hogar, como el uso de ciertos medicamentos o la exposición a algunas sustancias como insecticidas.⁵¹⁻⁵⁶ No obstante, la mayoría de estos estu-

dios no ha podido demostrar asociaciones consistentes y han dejado de lado la susceptibilidad propia del niño.⁵⁶

Infecciones durante el primer año de vida

Como se mencionó anteriormente, un factor considerado muy importante para explicar la causalidad de la leucemia y en particular de la leucemia linfoblástica aguda es la presencia de infecciones durante el primer año de la vida.⁵⁷ En diferentes estudios se ha encontrado que los niños que padecen infecciones tempranas (por lo general durante el primer año de la vida) tienen un menor riesgo de desarrollar leucemia linfoblástica aguda,⁵⁸⁻⁶⁰ si bien estos resultados no han sido consistentes.^{61,62}

El mecanismo todavía no es claro, aunque Greaves y Kinlen han formulado hipótesis al respecto:

a) Greaves postula que la leucemia linfoblástica aguda resulta de dos mutaciones que ocurren durante el periodo de rápida proliferación de las células beta o sus precursores. La segunda mutación ocurre posterior al nacimiento, durante la proliferación de anticuerpos producidos por las células después de la exposición del niño a múltiples infecciones. Si la exposición a las infecciones es retrasada puede provocar una respuesta muy agresiva a la infección, por lo que es alta la probabilidad de que la segunda mutación ocurra y por lo tanto se presente leucemia.

A pesar del desarrollo teórico de esta hipótesis, los riesgos en los estudios han sido poco precisos, además, se han utilizado diferentes técnicas para medir la presencia de infecciones durante el primer año, por lo que este factor requiere mayor investigación.⁴

b) Kinlen establece que la propagación de una infección viral ocurre cuando individuos infectados e individuos susceptibles tienen contacto y se induce la leucemia infantil. Esta mezcla de poblaciones ocurre cuando, por ejemplo, numerosas personas se mueven hacia zonas rurales y previamente estaban separadas de dichas áreas.⁴ Esta hipótesis ha buscado ser confirmada estudiando el nivel de contacto social que los padres de niños con

leucemia tienen en sus trabajos, proponiendo que la infección puede ser transmitida a los niños por los adultos.⁶³

Juan Manuel Mejía-Aranguré et al.
Epidemiología
de las leucemias en niños II

Tiempo vulnerable

Un aspecto que en ocasiones se ha dejado de lado a pesar de su gran importancia en la investigación epidemiológica, es el tiempo en el cual ocurre la exposición. Ya Greaves señala la importancia de que la infección ocurra en un momento en particular, entre los dos y tres años de edad,⁶⁴ para el desarrollo de la leucemia linfoblástica aguda. La exposición de un niño a radiaciones en etapas más tempranas de la vida se ha asociado a un mayor riesgo de leucemia aguda⁶⁵ y se señala que tiene un menor periodo de latencia. Hertz-Pannier y colaboradores publicaron un artículo donde resaltan la importancia de evaluar el tiempo de la vida o del desarrollo del organismo en el cual se presenta una exposición.⁶⁶⁻⁷² Algunos de los factores que pueden influir sobre la toxicidad de una sustancia en el organismo varían de acuerdo a la edad; este es el caso de la absorción, metabolismo, detoxificación y excreción de compuestos xenobióticos; de la misma forma, en los niños puede existir inmadurez en las funciones bioquímicas y fisiológicas de la mayor parte de los sistemas del cuerpo, así como variación en la composición corporal (de agua, grasa, proteína y contenidos minerales).^{68,72,73} Estos factores pueden volver al neonato muy sensible a las sustancias químicas.⁷²⁻⁷⁴

Al considerar la importancia del tiempo en el que ocurre la exposición así como el estado de desarrollo del órgano que se puede afectar, es importante evaluar si la exposición ocurrió en la etapa prenatal, durante el embarazo o posnatalmente.⁷² Por ejemplo, las exposiciones que afectan el óvulo materno pueden haber ocurrido periconceptivamente o incluso mucho tiempo antes de la concepción, dado que el óvulo se encuentra ya formado,⁶⁷ mientras que las exposiciones que afectan al espermatozoide o sustancias que pudieran concentrarse en el semen sólo pueden afectar periconceptivamente, ya que el semen y los espermatozoides se forman horas o pocos días antes de la concepción.⁶⁷ También se ha observado que algunas sustancias que se almacenan en la grasa o el hueso de la madre pueden ser removidas con el embarazo y causarle daño al

feto.⁶⁷ Alguna exposición muy importante durante el embarazo podría estar más asociada con la leucemia mieloblástica aguda, ya que los casos que ocurren en niños recién nacidos por lo general pertenecen a este tipo de leucemia; en cambio, las exposiciones que se presentan entre los dos y cuatro años podrían relacionarse más con la leucemia linfoblástica aguda, ya que éste es su pico de edad de aparición.⁷⁵

Interacciones susceptibilidad-ambiente

En la mayoría de los estudios epidemiológicos realizados para investigar el cáncer en la población pediátrica se ha buscado la exposición ambiental separada de los factores genéticos. Sin embargo, un estudio de casos y controles realizado en Quebec identificó la evidencia de interacciones genéticas y ambientales en el riesgo de cáncer en niños debido a la exposición a insecticidas y alcohol. Este trabajo investigó el polimorfismo de genes codificadores de varias enzimas metabólicas. La variación del riesgo de exposiciones específicas asociadas con diferentes fenotipos sugiere que la predisposición genética puede jugar un papel sustancial en la respuesta individual a exposiciones tóxicas y el desarrollo de neoplasias infantiles.⁷⁶

Para la leucemia aguda en particular se realizó una investigación en la cual se estudiaron la exposición química transplacentaria y el riesgo de leucemia aguda con fusión del gen MLL, la cual fue el primer estudio de casos y controles de leucemia que incluye el estatus del gen MLL, el reporte del análisis específico de los subtipos biológicos del MLL y la identificación de la exposición transplacentaria a tabaco, alcohol e insecticidas.⁷⁷

El gran problema de estudiar la susceptibilidad por su expresión genética es el alto costo de instalación de tecnología y de operación. Por este motivo, los estudios de interacciones más factibles son los que utilizan una población con susceptibilidad conocida, como aquella con síndrome de Down.⁵

Conclusión

Debido a la diversidad biológica que caracteriza a las leucemias, es muy poco probable que éstas se deban a una sola causa. Greaves propone que más que hablar de la causa de las leucemias se debe hablar del mecanismo causal, que como en otros tipos de neoplasias involucre la interacción de exposición (exógena o endógena), con una inherente susceptibilidad genética.⁷

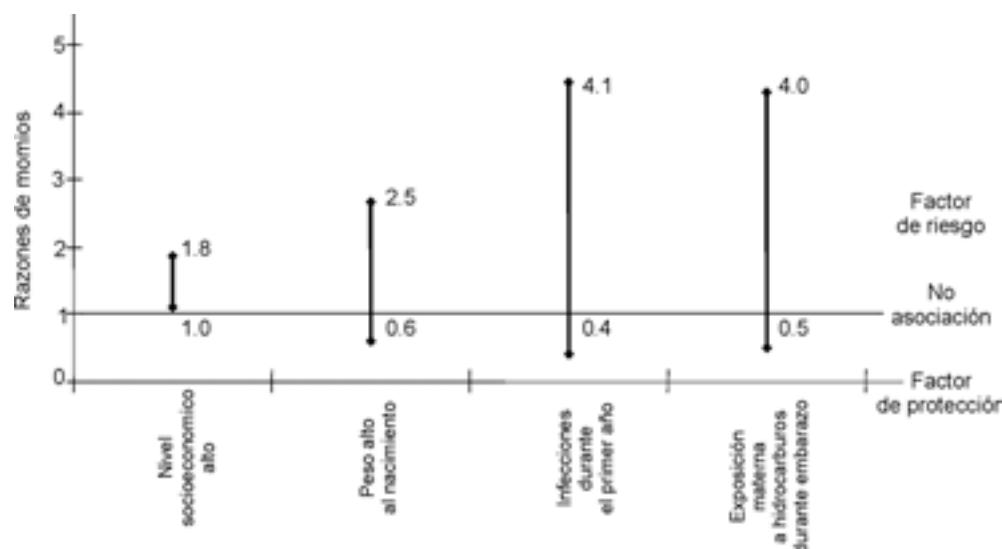


Figura 1. Valores mínimos y máximos de las razones de momios reportadas en la literatura de factores asociados a la leucemia aguda en niños (Referencias 78 a 81)

El síndrome de Down es el modelo natural que refleja susceptibilidad a la leucemia aguda. Además, los factores ambientales pudieran tener una mayor influencia en el niño susceptible si la exposición ocurre en un tiempo donde aumenta su vulnerabilidad.

Agradecimientos

A la doctora y los maestros en ciencias, Clara Gorodezky, Carmen Alaez e Hilario Flores, por los valiosos comentarios sobre el presente trabajo.

Referencias

1. Linet MS, Wacholder S, Zaham SH. Interpreting epidemiologic research: lessons from studies of childhood. *Pediatrics* 2003;112:218-232.
2. Taramelli R, Acquati F. The human genome project and the discovery of genetic determinants of cancer susceptibility. *Eur J Cancer* 2004;40:2537-2543.
3. Stiller CA. Epidemiology and genetics of childhood cancer. *Oncogene* 2004;23:6429-6444.
4. Bunin GR. Nongenetic causes of childhood cancer: evidence from international variation, time trends, and risk factor studies. *Toxicol App Pharm* 2004. p. 91-103.
5. Mejía-Aranguré JM, Fajardo-Gutiérrez, Flores-Aguilar H, Martínez-García MC, Salamanca-Gómez F, Palma-Padilla V, et al. Environmental factors contributing to the development of childhood leukemia in children with Down syndrome. *Leukemia* 2003;16:1-3.
6. Lightfoot TJ, Roman E. Causes of childhood leukaemia and lymphoma. *Toxicol App Pharm* 2004;199:104-117.
7. Geaves M. Childhood leukaemia. *Br Med J* 2002; 324:283-387.
8. Schmiegelow K, Garred P, Lausen B, Andreassen B, Petersen BL, Madsen HO. Increased frequency of mannose-binding lectin insufficiency among children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2002;100:3757-3760.
9. Greaves MF. Aetiology of acute leukaemia. *Lancet* 1997;349:344-349.
10. Downing J, Shannon KM. Acute leukemia: a pediatric perspective. *Cancer Cell* 2002;2:437-445.
11. Ross JA, Spector LG, Robinson LL, Losan AF. Epidemiology of leukemia in children with Down syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 2004;43:1-5.
12. Taylor GM, Birch JM. The hereditary basis of human leukemia. En: Henderson ES, Lister TA, Greaves MF, editors. *Leukemia*. Philadelphia: WB Saunders Company; 1996. p. 210-245.
13. Hasle H, Clemmensen IH, Mikkelsen M. Risk of leukaemia and solid tumours in individuals with Down's syndrome. *Lancet* 2000;355:165-169.
14. Finette BA, Rood B, Poseno T, Vacek P, Pueschel S, Homans AC. Atypical background somatic mutant frequencies at the HPRT locus in children and adults with Down syndrome. *Mutat Res* 1998;403:35-43.
15. Robison LL. Down syndrome and leukemia. *Leukemia* 1992;6(Suppl 1):5-7.
16. Barton K, Nucifora G. AML1 haploinsufficiency, gene dosage, and the predisposition to acute leukemia. *Br Essays* 2000;22:214-218.
17. Levanon D, Glusman G, Bangsow T, Ben-Asher E, Male DA, Avián N, et al. Architecture and anatomy of the genomic locus encoding the human leukemia-associated transcription factor RUNX1/AML1. *Gene* 2001;262:23-33.
18. Papas TS, Watson DK, Sacchi N, Fujiwara S, Seth AK, Fisher RJ, et al. ETS family of genes in leukemia and Down syndrome. *Am J Med Genet* 1990;(Suppl 7):251-261.
19. Hattori M, Fujiyama A, Talor TD, Watanabe H, Yada T, Park HS, et al. The DNA sequence of human chromosome 21. *Nature* 2000;405:311-319.
20. Linet MS. The leukemias: epidemiologic aspects. Oxford: Oxford University Press; 1985. p. 79-122.
21. Poplack GD. Acute lymphoblastic leukemia. En: Pizzo AP, Poplack GD, editors. *Principles and practice of pediatric oncology*. Philadelphia: JB Lippincott; 1989. p. 323-359.
22. Avet-Loiseau H, Mechinaud F, Harousseau JL. Clonal hematologic disorders in Down syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol* 1995;17:19-24.
23. Robison LL. Down syndrome and leukemia. *Leukemia* 1992; 6(Suppl 1):5-7.
24. Wshen JJ, Williams BJ, Zipursky A, Doyle J, Sherman SL, Jacobs PA, et al. Cytogenetic and molecular studies of Down syndrome individuals with leukemia. *Am J Hum Genet* 1995; 56:915-925.
25. Sette A, Newman M, Livingston B, McKinney D, Sidney J, Ishioka G, et al. Optimizing vaccine design for cellular processing, MHC binding and TCR recognition. *Tissue Antigens* 2002;59:443-451
26. Toda M, Ono SJ. Genomics and proteomics of allergic disease. *Immunology* 2002;106:1-10.
27. Alper CA. Major histocompatibility complex: disease associations. *Encyclopedia of Life Sciences*. Nature Publishing Group; 2001. Disponible en: <http://www.els.net>. Consultado en octubre de 2003.
28. Dorak MT, Owen G, Galbraith I, Henderson N, Webb D, Mills KL, et al. Nature of HLA-associated predisposition to childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1995;9:875-878.
29. Klein J, Sato A. The HLA system. Second of two parts. *N Engl J Med* 2000;343:782-786.
30. Warrens AN, Lechner R. Mechanisms of HLA and disease associations. En: Lechner R, Warrens A,

**Juan Manuel
Mejía-Aranguré et al.
Epidemiología
de las leucemias en niños II**

- editors. HLA in health and disease. London: Academic Press; 2000. p. 139-146.
31. Rosmalen JGM, Leenen PJM, Drexhage HA. Autoimmune disease: aetiology and pathogenesis. Encyclopedia of Life Sciences. Nature Publishing Group; 2001. Disponible en: <http://www.els.net>. Consultado en octubre de 2003.
 32. Gruchalla R. Drug metabolism, danger signals and drug-induced hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:475-88.
 33. Gebe JA, Swanson E, Kwok WW. HLA Class II peptide-binding and autoimmunity. *Tissue Antigens* 2002;59:78-87.
 34. Shina AA, López MT, McDevitt HO. Autoimmune diseases: the failure of self tolerance. *Science* 1990;248:1380.
 35. Heinen E. Immunological discrimination between self and nonself. Encyclopedia of Life Sciences. Nature Publishing Group 2001. Disponible en: <http://www.els.net>. Consultado en octubre de 2003.
 36. Davidson A, Diamond B. Advances in immunology: autoimmune diseases. *N Engl J Med* 2001;345:340-50.
 37. Marrack P, Kappler J, Kotzin BL. Autoimmune disease: why and where it occurs. *Nature Med* 2001;7:899-905.
 38. Taylor GM. Immunogenetics and the aetiology of childhood leukemia. *Arch Dis Child* 1994;70:77-81.
 39. Kamradt T, Mitchison NA. Advances in immunology: tolerance and autoimmunity. *N Engl J Med* 2001;344:655-664.
 40. Dorak MT, Burnett AK. Major histocompatibility complex, *T*-complex, and leukemia. *Cancer Causes Control* 1992;3:273-282.
 41. Dorak MT, Chalmers EA, Gaffney D, Wilson DWL, Galbraith I, Henderson N, et al. Human major histocompatibility complex contains several leukemia susceptibility genes. *Leukemia Lymph* 1994;12:211-222.
 42. Greaves MF. Aetiology of acute leukaemia. *Lancet* 1997;349:344-349.
 43. Balter M. Studies set to test competing theories about early infection. *Science* 1992;256:1633.
 44. Kinlen LJ. Epidemiological evidence for an infective basis in childhood leukaemia. *Br J Cancer* 1995;71:1-5.
 45. Ugazio AG, Maccario R, Notarangelo LD, Burgio GR. Immunology of Down syndrome: a review. *Am J Med Genet* 1990;Suppl 7:204-212.
 46. Hall E. Unknown agent. *Nature* 1994;367:421.
 47. Lioy PJ. Exposure analysis and assessment for low-risk cancer agents. *Int J Epidemiol* 1990; 19(Suppl 1):53-61.
 48. Savitz DA, Fiengold L. Association of childhood cancer with residential traffic density. *Scan J Work Environ Health*. 1989;15:360-368.
 49. Pope III CA. Epidemiology of fine particulate air pollution and human health: biologic mechanism and who's at risk? *Environ Health Perspect* 2000; 108(Suppl 4):713-723.
 50. Raaschou-Nielsen O, Groupen O, Hertel O, Thomsen BL, Olsen JH. Air pollution from traffic at the residence of children with cancer. *Am J Epidemiol* 2001;153:433-443.
 51. Schwartzbaum JA, George SL, Pratt CB, Davis B. An exploratory study of environmental and medical factors potentially related to childhood cancer. *Med Ped Oncol* 1991;19:115-121.
 52. Lowengart RA, Peters JM, Cicconi C, Buckley J, Bernstein L, Preston-Martin S, et al. Childhood leukemia and parents' occupational and home exposures. *J Nat Cancer Inst* 1987;79:39-46.
 53. Infante-Rivard C, Labadu D, Krajinovic M, Sinnet D. Risk of childhood leukemia associated with exposure to pesticides and with gene polymorphisms. *Epidemiology* 1999;10:481-487.
 54. Gunier RB, Harnly ME, Reynolds P, Hertz A, Von Berreen J. Agricultural pesticide use in California: pesticide prioritization, use densities, and population distributions for a childhood cancer study. *Environ Health Perspect* 2001;109:1071-1078.
 55. Locasciulli A, Arcese W, Locatelli F, Di Bona E, Bacigalupo A, Italian Aplastic Anaemia Study Group. Treatment of aplastic anaemia with granulocyte-colony stimulating factor and risk of malignancy. *Lancet* 2001; 357:43-44.
 56. MacMahon. Is acute lymphoblastic leukemia in children virus-related? *Am J Epidemiol* 1992;136: 916-924.
 57. Greaves MF, Alexander FE. Epidemiological characteristics of childhood acute lymphocytic leukemia. *Leukemia* 1994;8:1793-1794.
 58. Fajardo-Gutiérrez A, Garduño-Espinosa J, Yamamoto-Kimura L, Hernández-Hernández DM, Mejía-Aranguré M, Gómez-Delgado A, et al. Factores de riesgo asociados al desarrollo de leucemia en niños. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1993;50:248-257.
 59. Petridou E, Kassimos D, Kalmanti M, Kosmidis H, Haidas S, Flytzani V et al. Age of exposure to infections and risk of childhood leukaemia. *BMJ* 1992;307:774.
 60. van Steensel-Moll H, Valkenburg HA, van Zanen GE. Childhood leukemia and infectious diseases in the first year of life: a register-based case-control study. *Am J Epidemiol* 1986;124:590-594.
 61. Rosenbaum PF, Buck GM, Brecher ML. Early child-care and preschool experiences and the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Am J Epidemiol* 2000;152:1136-1144.
 62. Neglia JP, Linet MS, Shu XO, Severson RK, Potter JD, Mertens AC, et al. Patterns of infection and day care utilization and risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Cancer* 2000;82:234-240.
 63. Pearce MS, Cotterill SJ, Parker L. Fathers' occupational contacts and risk of childhood leukemia and non Hodgkin lymphoma. *Epidemiology* 2004;15: 352-356.
 64. Greaves M. Molecular genetics, natural history and demise of childhood leukaemia. *Eur J Cancer* 1999; 35:1941-1953.

65. Miller RW. Special Susceptibility of the child to certain radiation-induced cancers. Environ Health Perspect 1995;103(Suppl 6):41-44.
66. Hertz-Pannier I, Pastore LM, Beaumont JJ. Timing and patterns of exposures during pregnancy and their implications for study methods. Am J Epidemiol 1996; 143:597-607.
67. Bearer CF. How are children different from adults? Environ Health Perspect 1995; 103(Suppl 6):7-12.
68. Losan AF, Anderson L, Roman E, Fear N, Wolf M, Whyatt R, et al. Workshop to identify critical windows of exposure for children's health: Cancer Work Group summary. Environ Health Perspect 2000;108(Suppl 3):595-597.
69. Selevan SG, Kimmel CA, Mendola P. Identify critical windows of exposure for children's health. Environ Health Perspect 2000;108(Suppl 3):451-455.
70. Anderson LM, Diwan BA, Fear NT, Roman E. Critical windows of exposure for children's health: cancer in human epidemiological studies and neoplasms in experimental animal models. Environ Health Perspect 2000;108(Suppl 3):573-594.
71. Charnley G, Putzrath RM. Children's health, susceptibility, and regulatory approaches to reducing risk from chemical carcinogens. Environ Health Perspect 2001;109: 187-192.
72. Perera FP, Illman SM, Kinney PL, Whyatt RM, Kelvin EA, Shepard P, et al. The challenge of preventing environmentally related disease in young children: community-based research in New York City. Environ Health Perspect 2002; 110:197-204.
73. Thomas RD. Age-specific carcinogenesis: Environmental exposure and susceptibility. Environ Health Perspect 1995;103(Suppl 6):45-48.
74. Anderson LM, Jones AB, Rice JM. Perinatal carcinogenesis: current directions. Br J Cancer 1991; 63:1025-1028.
75. Ross JA, Davies SM, Potter JD, Robison LL. Epidemiology of childhood leukemia, with a focus on infants. Epidemiol Rev 1994;16:243-272.
76. Infante-Rivard C, Labuda D, Krajcinovic M, Sinnett D. Risk of childhood leukemia associated with exposure to pesticides and with gene polymorphisms. Epidemiology 1999;10:481-487.
77. Alexander F, Pateal SL, Biondi A, Bandalise S, Cabrera ME, Chan LC, et al. Transplacental chemical exposure and risk of infant leukemia with MLL gene fusion. Cancer research 2001;61:2542-2546.
78. Sharp L, Cotton S, Little J. Descriptive epidemiology. En: Little J, editor. Epidemiology of childhood cancer. Lyon, France: IARC Scientific Publications; 1999; 149:10-66.
79. Little J. Medical history of the index child. En: Little J, editor. Epidemiology of childhood cancer. Lyon, France: IARC Scientific Publications; 1999; 149:304-341.
80. Little J. Infection. En: Little J, editor. Epidemiology of childhood cancer. Lyon, France: IARC Scientific Publications; 1999:149;206-241.
81. Little J. Exposures to chemical and dust. En: Little J, editor. Epidemiology of childhood cancer. Lyon, France: IARC Scientific Publications; 1999:49;78-203. 

**Juan Manuel
Mejía-Aranguré et al.
Epidemiología
de las leucemias en niños II**