

MODIFICĂRI HEMATOLOGICE LA PACIENȚII CU TRISOMIE 21

Raluca Maria Vlad¹, Paula Grigorescu Sido², Simona Bucerzan²,
Camelia Al-Khrouz², Ioana Nașcu², Eugen Pascal Ciofu¹

¹Clinica Pediatrie, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu”,
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

²Compartimentul Genetică Medicală, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii,
Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca

REZUMAT

Obiective. Pacienții cu trisomie 21 au risc crescut de anomalii hematologice. Studiul și-a propus evaluarea caracteristicilor hematologice ale acestor pacienți și corelarea lor cu modificările citogenetice.

Material și metodă. Am efectuat un studiu observațional pe 136 pacienți cu trisomie 21 evaluați hematologic. Rezultatele individuale au fost interpretate în funcție de valorile normale pentru vârstă și au fost prelucrate statistic pe grupe de vârstă și în funcție de modificările citogenetice constatate.

Rezultate. În 91,2% dintre cazuri s-a stabilit diagnosticul de trisomie 21 omogenă. 58,08% au prezentat cel puțin o anomalie hematologică. 8,82% și 2,2% au asociat câte 2, respectiv 3 anomalii. Nu s-au evidențiat diferențe între parametrii hematologici ai pacienților cu trisomie 21 omogenă și cei cu mozaicism sau combinații de anomalii. 16,91% au prezentat o formă de anemie: macrocitară și feriprivă în procente egale (5,14%). S-a constatat tendința la valori mai scăzute ale leucocitelor pentru toate vârstele. Pacienții au asociat trombocitopenie și trombocitoză cu aceeași frecvență (3,67%). 1,47% au dezvoltat leucemie acută.

Concluzii. 58% dintre pacienții de toate vârstele și 100% dintre nou-născuții cu trisomie 21 au prezentat cel puțin o anomalie hematologică. Cele mai frecvente anomalii hematologice constatate au fost leucopenia (17,61%), anemia (16,91%) și macrocitoza (16,91%). Nu au existat diferențe ale parametrilor hematologici în funcție de modificările citogenetice.

Cuvinte cheie: trisomia 21, modificări hematologice

INTRODUCERE

Trisomia 21 este cea mai frecventă cromozomopatie autozomală.

Încă din perioada neonatală, acești copii pot prezenta anomalii hematologice. Cele mai frecvente sunt: neutrofilia, trombocitopenia și policitemia până la 80%, 66%, respectiv 34% (1;2). Adesea nou-născuții prezintă parametri hematologici numerici normali, dar cu modificări celulare displazice (3). Boala mieloproliferativă tranzitorie este o entitate unică nou-născutului cu trisomie 21 (3,4), cu incidența între 3-6% (2,5) și 10% (6,7); 13-30% evoluează către leucemie acută megacariocitică (1,3,8).

Pe parcursul vieții, pacienții cu trisomie 21 prezintă un risc de 12 ori mai mare de leucemie acută limfoblastică între 5 și 30 ani și de până la 40 ori mai mare sub 5 ani; riscul de leucemie mieloidă acută sub 5 ani este de 150 ori mai mare (3). Incidența globală a leucemiei acute asociate trisomiei 21 este 1% (7).

Alte anomalii hematologice în primul an de viață sunt: valori crescute ale volumului eritocitar mediu (VEM) între 9 și 12 luni, număr scăzut al leucocitelor și trombocitoză între 6 săptămâni și un an. Există studii în literatură care descriu parametri hematologici normali (9,10). Între 2 și 15 ani macrocitoza este frecventă (11). Prevalența anemiei

Adresa de corespondență:

Dr. Raluca Maria Vlad, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu”; Blvd. Iancu de Hunedoara, Nr. 30-32,

București

e-mail: ralu_neagoe@yahoo.com

feriprive este similară cu a copiilor cu cariotip normal (12).

Deoarece în literatura autohtonă lipsesc studiile în acest sens, ne-am propus să evaluăm tabloul hematologic al pacienților cu trisomie 21, în corelație cu modificările citogenetice.

MATERIAL ȘI METODĂ

Am efectuat un studiu observațional, retrospectiv, în care au fost incluși 136 pacienți cu trisomie 21 aflați în evidența a două clinici universitare: 126 din Compartimentul Genetică al Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii, Cluj-Napoca, și 10 din Clinica Pediatrie a Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu”, București.

Diagnosticul de trisomie 21 a fost suspiciat pe criteriile clinice și a fost confirmat prin examen citogenetic (cariotip bandat).

Pentru fiecare pacient s-au evaluat parametrii hematologici (număr de hematii, hemoglobină, indici eritrocitari, număr de leucocite și trombocite) folosind analizorul automat de hematologie Quintus. Acești parametri au fost comparați cu valorile standard pentru vârstă. S-a evaluat existența corelațiilor între modificările citogenetice și parametrii hematologici. Pentru o parte dintre pacienți s-a dozat acidul folic seric ($n = 12$); s-au considerat valori normale între 4,6 și 18,7 ng/ml.

Datele au fost prelucrate statistic pe grupe de vârstă și în funcție de tipul de modificări citogenetice constatate, în Microsoft Excel și SPSS. S-a utilizat testul chi-pătrat pentru comparații statistice, considerându-se valori semnificative pentru $p < 0,05$.

REZULTATE

Caracteristicile pacienților în ceea ce privește vârsta și sexul sunt ilustrate în Tabelul 1.

TABELUL 1. Caracteristicile lotului (sex, vârstă)

Sex: M/F (n,%)	83/53 (61,02/38,98)
Vârsta medie (interval)	3 ani 6 luni (7 zile-16 ani 5 luni)
Distribuția lotului pe categorii de vârstă: n (%)	0-18 ani (136 pacienți)
Nou-născut	4 (2,94)
(1 lună-1 an)	49 (36,03)
(1-3 ani)	30 (22,06)
(3-6 ani)	21 (15,44)
(6-14 ani)	25 (18,39)
(14-18 ani)	7 (5,14)

Distribuția pacienților din punct de vedere citogenetic este ilustrată în Tabelul 2.

Caracteristicile hematologice ale pacienților studiați sunt redate în Tabelul 3. S-a comparat frecvența acestora pe categorii de vârstă între pacienții cu trisomie 21 omogenă, cei cu mozaicism și cei care prezintă combinații de anomalii citogenetice. Nu s-au evidențiat diferențe semnificative statistice în ceea ce privește valorile hemoglobinei, numărului de eritrocite, VEM, HEM, numărului de leucocite și numărului de trombocite (valori $p > 0,05$ – Tabelul 3).

Considerând valorile de referință pentru vârstă citate în literatură (19-21), s-au constatat în lotul de studiu anumite modificări hematologice, care se regăsesc în Tabelul 4.

Incidența anomaliilor hematologice pe categorii de vârstă este prezentată în Fig. 1.

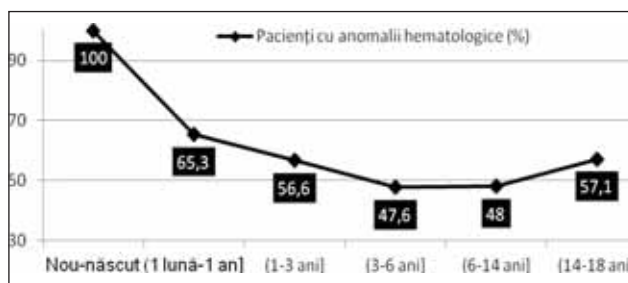


FIGURA 1. Anomalii hematologice pe categorii de vârstă la pacienții cu trisomie 21

TABELUL 2. Distribuția pacienților cu trisomie 21 în funcție de cariotip

Diagnostic citogenetic	Cariotip	n	%	În literatură
Trisomie 21 omogenă	47, XX, 21+ sau 47, XY, 21+	124	91,2	90-95% *
Trisomie 21 mozaic	46 XX/47, XX, 21+ sau 46 XY/47, XY, 21+	7	5,2	1-2,5% *
Translocatie nebalansată/robertsoniană	t(21q; 13q, 14q, 15q)/ t(21q; 21q)	0	0	2-4% *
Combinație de anomalii citogenetice:		5	3,6	
a. Trisomie 21 omogenă/translocatie (2q,1p)	47, XY, 21+/ t(2q;1p) 47, XX, 21+/ t(2q;1p)	2	1,5	
b. Trisomie 21 omogenă/duplicație a regiunii de heterocromatină 9q12	47 XY,21+/ 9qh+	1	0,7	
c. Trisomie 21 omogenă/inversiune pe cromozomul 9	47 XY,21+/inv (9)(p11; q13)	1	0,7	
d. Trisomie 21 omogenă/Klinefelter	47 XY,21+/47 XXY	1	0,7	

* (13-18)

TABELUL 3, Caracteristicile hematologice ale pacienților cu trisomie 21

Parametru hematologic	Trisomie 21 omogenă (n ₁ = 124)		Mozaic (n ₂ = 7)		Combinajie de anomalii citogenetice (n ₃ = 5)		p	Total (n ₄ = 136)	
	medie	interval	medie	interval	medie	interval		medie	interval
Hemoglobină (g/dl)									
Nou-născut (n ₅ = 4)	18	13,5-24	-	-	-	-	-	18	13,5-24
(1 lună – 1 an) (n ₆ = 49)	11,8	8,4-14	-	-	13,1	12,7-13,4	0,219	11,9	8,4-14
(1-3 ani) (n ₇ = 30)	12,1	6,3-15,7	12,1	11,9-12,3	-	-	0,349	12,1	6,3-15,7
(3-6 ani) (n ₈ = 21)	12,8	9,9-14,3	13,5	13,3-13,7	11,6	10,7-12,6	0,329	12,8	9,9-14,3
(6-14 ani) (n ₉ = 25)	13,5	9,1-17,7	14,7	14,3-15,2	-	-	0,209	13,6	9,1-17,7
(14-18 ani) (n ₁₀ = 7)	13,4	12,5-15,4	-	-	-	-	-	13,4	12,5-15,4
F (n ₁₁ = 4)	13,4	12,5-15	-	-	-	-	-	13,4	12,5-15
M (n ₁₂ = 3)	13,5	12,5-15,4	-	-	-	-	-	13,5	12,5-15,4
Hematii (x 10⁶/mm³)									
Nou-născut (n ₅ = 4)	5,04	3,81-6,37	-	-	-	-	-	5,04	3,81-6,37
(1 lună – 1 an) (n ₆ = 49)	3,80	2,14-5,30	-	-	3,92	3,45-4,35	0,802	3,81	2,14-5,30
(1-3 ani) (n ₇ = 30)	4,22	1,98-5,46	4,00	3,23-4,56	-	-	0,604	4,19	1,98-5,46
(3-6 ani) (n ₈ = 21)	4,29	2,14-5,35	4,77	4,41-5,13	3,89	3,42-4,37	0,273	4,30	2,14-5,35
(6-14 ani) (n ₉ = 25)	4,44	3,05-5,75	4,47	4,12-4,82	-	-	0,802	4,44	3,05-5,75
(14-18 ani) (n ₁₀ = 7)	4,07	3,58-4,88	-	-	-	-	-	4,07	3,58-4,88
F (n ₁₁ = 4)	3,95	3,58-4,26	-	-	-	-	-	3,95	3,58-4,26
M (n ₁₂ = 3)	4,23	3,86-4,88	-	-	-	-	-	4,23	3,86-4,88
VEM (fl)									
Nou-născut (n ₅ = 4)	100,4	89-105,8	-	-	-	-	-	100,4	89-105,8
(1 lună – 1 an) (n ₆ = 49)	82,5	23,6-97,2	-	-	80,2	71-86,7	0,348	82,3	23,6-97,2
(1-3 ani) (n ₇ = 30)	83,3	31,2-100	85,7	83,1-87	-	-	0,554	83,6	31,2-100
(3-6 ani) (n ₈ = 21)	88,8	82,3-97,6	86,2	85,9-86,5	92,3	91,7-93	0,288	88,9	82,3-97,6
(6-14 ani) (n ₉ = 25)	90,1	70,6-104	92	86,1-98	-	-	0,953	90,3	70,6-104
(14-18 ani) (n ₁₀ = 7)	93,7	78-107	-	-	-	-	-	93,7	78-107
F (n ₁₁ = 4)	91,7	78-107	-	-	-	-	-	91,7	78-107
M (n ₁₂ = 3)	96,3	91-101	-	-	-	-	-	96,3	91-101
HEM (pg)									
Nou-născut (n ₅ = 4)	34,1	29,5-35,4	-	-	-	-	-	34,1	29,5-35,4
(1 lună – 1 an) (n ₆ = 49)	29,6	21,2-36,8	-	-	30,8	29,8-32	0,306	29,6	21,2-36,8
(1-3 ani) (n ₇ = 30)	28,9	17,4-33	29,2	27-31	-	-	1	29	17,4-33
(3-6 ani) (n ₈ = 21)	29,7	26,3-32,4	28,4	26,7-30,2	30,2	29,3-31,2	0,852	29,6	26,3-32,4
(6-14 ani) (n ₉ = 25)	30,1	18,8-33,9	31,9	31,5-32,4	-	-	0,229	30,2	18,8-33,9
(14-18 ani) (n ₁₀ = 7)	32,2	30,2-35	-	-	-	-	-	32,2	30,2-35
F (n ₁₁ = 4)	32,8	30,2-35	-	-	-	-	-	32,8	30,2-35
M (n ₁₂ = 3)	31,3	30,6-32	-	-	-	-	-	31,3	30,6-32
Leucocite (x10³/mm³)									
Nou-născut (n ₅ = 4)	7,15	4,90-12,50	-	-	-	-	-	7,15	4,90-12,50
(1 lună – 1 an) (n ₆ = 49)	8,36	4,00-29,70	-	-	8,20	5,40-11,4	0,818	8,35	4,00-29,70
(1-3 ani) (n ₇ = 30)	8,43	2,20-47,90	5,86	4,50-7,40	-	-	0,213	8,17	2,20-47,90
(3-6 ani) (n ₈ = 21)	7,00	4,70-11,40	5,20	4,70-5,70	6,35	4,60-8,10	0,435	6,77	4,60-11,40
(6-14 ani) (n ₉ = 25)	7,05	3,60-11,80	6,25	4,60-7,90	-	-	0,841	6,99	3,60-11,80
(14-18 ani) (n ₁₀ = 7)	5,58	4,90-7,50	-	-	-	-	-	5,58	4,90-7,50
Trombocite (x10³/mm³)									
Nou-născut (n ₅ = 4)	309,7	227-456	-	-	-	-	-	309,7	227-456
(1 lună – 1 an) (n ₆ = 49)	308,5	198-592	-	-	311	287-326	0,676	308,7	198-592
(1-3 ani) (n ₇ = 30)	277,9	21-451	316,3	312-324	-	-	0,333	281,7	21-451
(3-6 ani) (n ₈ = 21)	289,4	150-420	270	230-310	345,5	287-404	0,481	292,9	150-420
(6-14 ani) (n ₉ = 25)	297,1	112-590	237,5	179-296	-	-	0,270	292,3	112-590
(14-18 ani) (n ₁₀ = 7)	264,7	183-350	-	-	-	-	-	264,7	183-350

TABELUL 4, Modificările hematologice ale pacienților cu trisomie 21 în funcție de tipul de modificare citogenetică

Modificări hematologice	Trisomie 21 omogenă (n ₁ = 124)		Mozaic (n ₂ = 7)		Combinatie de anomalii citogenetice (n ₃ = 5)		Total (n ₄ = 136)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Anemie hipocromă, microcitară, normosideremică	3	2,41	0	0	0	0	3	2,2
Anemie hipocromă, microcitară, hiposideremică	7	5,64	0	0	0	0	7	5,14
Total pacienți – anemie hipocromă, microcitară	10	8,26	0	0	0	0	10	7,35
Anemie normocromă, normocitară	6	4,83	0	0	0	0	6	4,41
Anemie macrocitară	5	4,03	0	0	1	20	6	4,41
Anemie macrocitară prin deficit de acid folic	1	0,8	0	0	0	0	1	0,73
Total pacienți – anemie macrocitară	6	4,83	0	0	1	20	7	5,14
Total pacienți – anemie	22	18,18	0	0	1	20	23	16,91
Deficit latent de fier	6	4,83	1	14,28	0	0	7	5,14
Deficit latent de acid folic	2	1,61	0	0	0	0	2	1,47
Macrocitoză	21	16,93	1	14,28	1	20	23	16,91
Poliglobulie	5	4,03	0	0	0	0	5	3,67
Trombocitopenie	5	4,03	0	0	0	0	5	3,67
Trombocitoză	5	4,03	0	0	0	0	5	3,67
Leucopenie	21	16,93	2	28,57	1	20	24	17,64
Reacție leucemoidă	1	0,8	0	0	0	0	1	0,73
Anemie aplastică	1	0,8	0	0	0	0	1	0,73
Leucemie acută	2	1,61	0	0	0	0	2	1,47
Pacienți cu o modificare hematologică	57	45,96	4	57,14	3	60	64	47,05
Pacienți cu 2 modificări hematologice	12	9,67	0	0	0	0	12	8,82
Pacienți cu 3 modificări hematologice	3	2,41	0	0	0	0	3	2,2
Total pacienți cu ≥ 1 modificare hematologică	72	58,06	4	57,14	3	60	79	58,08

La cei 12 pacienți la care s-a dozat acidul folic seric, valorile acestuia au fost cuprinse între 2,9 și 24 ng/ml, cu o medie de 8,21 ng/ml. La cei 3 pacienți (25% dintre cei testați) la care s-a constatat deficit de acid folic au fost prezente: anemie macrocitară la un pacient și macrocitoză la 2 pacienți.

DISCUȚII

Ponderea trisomiei 21 omogene de 91,2% s-a încadrat între limitele (90-95%) citate în literatură (13,15,16); mozaicismul a fost mai frecvent: 5,2 vs. 1-2,5% (13,15,16). Nu a existat nici un caz de translocatie robertsoniană. S-au descris în schimb o serie de combinații de anomalii citogenetice autozomale și gonozomale la patru, respectiv un pacient, reprezentând 3,6% din lot (Tabelul 2).

În ceea ce privește hemoglobina și numărul de eritrocite, asemenea constatărilor altor studii, valorile medii înregistrate sunt asemănătoare cu mediile populației generale (10). Nu se apreciază a exista diferențe în ceea ce privește valorile medii ale hemoglobinei sau numărului de hematii între pacienții studiați cu trisomie 21 și valorile standard pentru vârstă la copii sănătoși (19,21-23).

În literatura de specialitate există un număr mic de studii care să aprecieze prevalența anemiei la pacienții cu trisomie 21, aceasta situându-se între

1,7% (5) și 8,1% (24). În lotul nostru, 23 pacienți (16,91%) au prezentat o formă de **anemie**. O explicație a acestei incidențe crescute față de datele citate ar putea fi recrutarea pacienților la nivelul a două spitale de pediatrie, unde populația selectată nu coincide populației generale cu trisomie 21, datorită asocierii într-o proporție mai mare a comorbidităților. Cu vârsta, frecvența cu care pacienții au asociat anemie a scăzut: 50% dintre nou-născuți, 24,48% la categoria de vârstă 1 lună-1 an, 16,66% dintre pacienții 1-3 ani, 9,52% dintre cei 3-6 ani, respectiv 8% la 6-14 ani și nici un pacient peste 14 ani. Această observație contravine datelor altor autori, care au constatat creșterea prevalenței anemiei cu vârsta, ajungând la 13,7% peste 10 ani (24). Anemia feriprivă a fost constatată în 5,14% dintre cazuri, incidența similară cu incidența acestei patologii comunicată de Dixon et al. (3%), și comparabilă cu incidența anemiei feriprive în populația generală pediatrică (12). Anemia macrocitară a fost înregistrată în același procent, 5,14%, iar anemia normocromă, normocitară în 4,41% dintre cazuri.

Cinci pacienți (3,67%) au asociat **poliglobulie**, în toate cazurile această anomalie hematologică s-a asociat cu o alta. Policitemia este citată frecvent în asociere cu sindromul Down la nou-născut cu o incidență de până la 33% (2;10); în cazul nou-născuților din studiu procentul a fost de 25%.

Valorile medii pentru VEM și HEM pe categorii de vârstă sunt redată în Tabelul 3. Valoarea medie a VEM la pacienții cu trisomie 21 studiați a fost crescută față de valorile standard pentru vârstă la copiii sănătoși (19,21-23), la toate categoriile de vârstă peste un an. Literatura citează la pacienții cu trisomie 21 valori ale VEM crescute – cu valori medii între 86,9 fl (9) și 99 fl (25), **macrocitoza** fiind consemnată în absența anemiei. 16,91% dintre pacienții studiați au prezentat macrocitoză în lipsa anemiei, frecvența având un trend ascendent cu vârsta: nici un nou-născut nu a asociat această anomalie, 6,12% și 6,66% dintre pacienții 1 lună-1 an și respectiv 1-3 ani, 23,8% la grupa de vârstă 3-6 ani, 36% la 6-14 ani și respectiv 57,14% dintre pacienții 14-18 ani. Tendința la macrocitoză este discutată și de alți autori (10,11,24,26). Unii dintre aceștia consideră că valorile de referință pentru populația generală s-ar putea să nu fie aplicabile populației selecționate de pacienți cu trisomie 21 (26).

Cu mențiunea caracterului preliminar al acestei observații și rezerva numărului mic de pacienți testați pentru **deficitul de acid folic** (n = 12), acesta nu a putut fi incriminat în apariția macrocitozei întrucât a fost prezent atât la cei 3 copii cu deficit de acid folic, cât și la cei 5 cu valori normale ale acidului folic. Considerăm necesare studii pe număr mare de pacienți pentru a trage concluzii semnificative în acest sens.

Evaluând numărul de leucocite la pacienții studiați, am observat o tendință la valori medii mai scăzute ale leucocitelor față de valorile standard (10,19,21-23) pentru toate categoriile de vârstă. Douăzeci și patru pacienți (17,64%) au prezentat **leucopenie**; leucopenia a fost frecventă în perioada neonatală (75%) și rară după vârsta de 2 ani (un singur caz). În literatura de specialitate incidența leucopeniei la pacienții cu trisomie 21 este 33%, față de 6% în populația generală (9).

Numărul mediu de trombocite la pacienții studiați s-a încadrat în limite normale pentru vârstă. În studiul de față pacienții au asociat **trombocitopenie** și respectiv **trombocitoză** cu aceeași frecvență (3,67%). Nici un nou-născut cu trisomie 21 nu a asociat trombocitopenie. Această constatare nu coincide cu date din literatură, care raportează o incidență crescută a trombocitopeniei în perioada neonatală, între 58% și 66% (2,27,28).

O pacientă în vârstă de 1 an 3 luni a fost diagnosticată cu **anemie aplastică**. Asocierea dintre anemia aplastică și trisomia 21 este extrem de rară, șapte cazuri citate în literatură până în prezent (29).

Nici unul dintre pacienții incluși în studiu nu a prezentat **boală mieloproliferativă tranzitorie**, deși literatura citează o incidență a acestei patologii în asociere cu trisomia 21 de până la 10% (6,7).

Doi pacienți au dezvoltat **leucemie acută** (1,47%), incidență comparabilă cu literatura (7).

Șaptezeci și nouă pacienți (58,08%) au prezentat cel puțin o anomalie hematologică. 8,82% și 2,2% au asociat câte două și respectiv trei anomalii. Toți nou-născuții au prezentat cel puțin o anomalie hematologică, constatare în acord cu datele obținute de alți autori (2). Având în vedere frecvența cu care nou-născuții cu sindrom Down asociază anomalii hematologice este recomandabil să se efectueze screening hematologic în primele zile de viață.

CONCLUZII

58,08% dintre pacienții de toate vârstele și 100% dintre nou-născuții cu trisomie 21 au prezentat cel puțin o anomalie hematologică.

Cele mai frecvente anomalii hematologice constatate au fost: leucopenia (17,61%), anemia (16,91%) și macrocitoza (16,91%).

Nu au existat diferențe ale parametrilor hematologici în funcție de modificările citogenetice constatate.

Hematological changes in patients with trisomy 21

**Raluca Maria Vlad¹, Paula Grigorescu Sido², Simona Bucerzan²,
Camelia Al-Khzouz², Ioana Nașcu², Eugen Pascal Ciofu¹**

¹*Department of Pediatrics, “Grigore Alexandrescu” Emergency Children’s Hospital,
“Carol Davila” University of Medicine and Pharmacy, Bucharest*

²*Department of Medical Genetics, Emergency Children’s Hospital, “Iuliu Hațieganu”,
University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca*

ABSTRACT

Background and aims. Children with trisomy 21 have an increased risk of hematological anomalies. The aim of the study was to evaluate the hematological characteristics of these patients and to correlate them with the cytogenetic findings.

Material and method. We conducted an observational study on 136 patients with trisomy 21 that were evaluated recording a complete hematological picture. The individual parameters for each patient were compared with reference values for age and were statistically evaluated considering the age groups and the cytogenetic anomalies.

Results. In 91.2% of the cases the diagnosis of regular trisomy 21 was established. 58.08% of patients had at least one hematological anomaly. 8.82% and 2.2% associated 2 or 3 anomalies respectively. No differences regarding the hematological parameters were found between patients with regular trisomy 21, mosaic or a combination of anomalies. 16.9% of patients presented with a form of anemia: macrocytic anemia and iron deficiency anemia 5.14% each. A tendency to lower than normal leukocyte counts for all age groups was recorded. The patients associated thrombocytopenia and thrombocytosis with the same frequency (3.67%). 1.47% developed acute leukemia.

Conclusions. 58% of patients in all age groups and 100% of newborns with trisomy 21 had at least one hematological anomaly. The most frequent were leukopenia (17.61%), anemia (16.91%) and macrocytosis (16.91%). No significant differences were found in relation to the cytogenetic diagnosis.

Key words: trisomy 21, hematological changes

INTRODUCTION

Trisomy 21 is the most frequent autosomal chromosomopathy.

Since birth, these children may present with hematological anomalies. The most frequent are: neutrophilia, thrombocytopenia and polycythemia in up to 80%, 66% and 34%, respectively (1,2). The newborns often have normal hematological counts, but present with dysplastic changes of the cells (3). Transient myeloproliferative disorder is an entity unique to trisomy 21 newborns (3,4). The incidence varies between 3-6% (2,5) and 10% (6,7); 13 to 30% develop acute megakaryocytic leukemia (1,3,8).

Along the lifespan of patients with trisomy 21, there is a 12-fold increased risk of acute lymphoblastic leukemia between 5 and 30 years and up to 40-fold in children younger than 5 years; the risk of acute myeloid leukemia in children younger than 5 years is 150-fold increased (3). The overall incidence of acute leukemia associated with trisomy 21 is 1% (7).

Other hematological anomalies in the first year of life are: at 9 to 12 months values for mean corpuscular volume (MCV) tend to be elevated, the leukocyte counts are slightly lower and thrombo-

cytosis may occur from the age of 6 weeks until the end of the first year. Nevertheless, according to other studies, the hematological findings in infants with trisomy 21 are normal (9,10). Between 2 and 15 years, macrocytosis is a common finding (11). Prevalence of the iron deficiency anemia is similar with that recorded in the general pediatric population (12).

Since there are no studies regarding this topic in the Romanian medical literature, we aimed to evaluate the hematological picture of these patients in correlation with the cytogenetic findings.

MATERIAL AND METHOD

We conducted an observational study that included 136 patients with trisomy 21 recruited from two university clinics: 126 from the Department of Medical Genetics, Children’s Hospital, Cluj Napoca and 10 from the Department of Pediatrics, “Grigore Alexandrescu” Emergency Children’s Hospital, Bucharest.

The diagnosis of trisomy 21 was suspected clinically and confirmed through cytogenetic testing (band karyotype).

For each patient we evaluated the hematological parameters (number of erythrocytes, hemoglobin,

erythrocyte indices, number of leukocytes and platelets) using the Quintus automatic hematological analyser. These parameters were compared with reference values for age. We looked for correlations between the cytogenetic findings and the hematological parameters. For a number of patients the folic acid was determined (n = 12); values ranging from 4.6 to 18.7 ng/ml were considered normal.

Microsoft Excel and SPSS were used for statistical analysis and the chi-square test for statistical comparison, considering $p < 0.05$ statistically significant.

RESULTS

The characteristics of the patients (age and sex) are included in Table 1.

TABLE 1. Characteristics of the study group (age and sex)

Sex: M/F (n,%)	83/53 (61.02/38.98)
Mean age (range)	3 years 6 months (7 days-16 years 5 months)
Age distribution: n (%)	0-18 years (136 patients)
Newborn	4 (2.94)
(1 month-1 year)	49 (36.03)
(1-3 years)	30 (22.06)
(3-6 years)	21 (15.44)
(6-14 years)	25 (18.39)
(14-18 years)	7 (5.14)

The cytogenetic distribution of the patients is illustrated in Table 2.

The hematological characteristics of the studied patients are synthesized in table III. We compared their frequency in regular trisomy 21, mosaic trisomy 21 and in combinations of cytogenetic anomalies. We found no statistically significant differences regarding hemoglobin, number of erythrocytes, MCV, MCH, number of leukocytes and number of platelets (p values > 0.05 – Table 3).

TABLE 2. The patient distribution according to karyotype

Cytogenetic diagnosis	Karyotype	n	%	In literature
Regular trisomy 21	47, XX, 21+ or 47, XY, 21+	124	91.2	90-95 % *
Mosaic trisomy 21	46 XX/47, XX, 21+ or 46 XY/47, XY, 21+	7	5.2	1-2.5 % *
Unbalanced/robertsonian translocation	t(21q; 13q, 14q, 15q)/ t(21q; 21q)	0	0	2-4 % *
Combination of cytogenetic anomalies:		5	3.6	
a. Regular trisomy 21/translocation (2q,1p)	47, XY, 21+/ t(2q;1p) 47, XX, 21+/ t(2q;1p)	2	1.5	
b. Regular trisomy 21/duplication of heterocromatine region 9q12	47 XY,21+/ 9qh+	1	0.7	
c. Regular trisomy 21/inversion on 9 th chromosome	47 XY,21+/inv (9)(p11; q13)	1	0.7	
d. Regular trisomy 21/Klinefelter	47 XY,21+/47 XXY	1	0.7	

* (13-18)

Taking into consideration the reference values for age (19-21), we detected certain hematological changes for the patients included in the study group; these changes are summarized in Table 4.

The incidence of hematological changes in age groups is represented in Fig. 1.

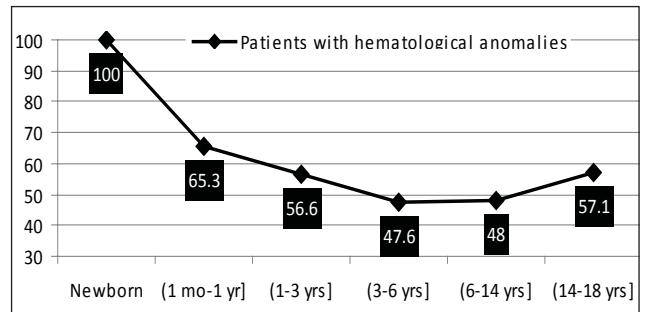


FIGURE 1. Hematological changes in patients with trisomy 21 distributed in age groups

For the 12 patients that the folic acid was determined, the values ranged from 2.9 to 24 ng/ml, the mean being 8.21 ng/ml. The 3 patients (25% of the patients tested) that had folic acid deficiency associated: one macrocytic anemia and 2 macrocytosis.

DISCUSSIONS

The percentage of regular trisomy 21 was 91.2%, among cited limits (90-95%) (13;15;16); the mosaic was more frequent: 5.2 vs. 1-2.5% (13;15;16). There were no cases of robertsonian translocation. Instead, a number of combinations of cytogenetic anomalies were described, autosomal and gonosomal in four and one patient respectively, representing 3.6% (Table 2).

Similar to other studies, the mean values of hemoglobin and erythrocyte number recorded are comparable to the means for general population (10). Regarding these parameters, no differences were observed between the patients with trisomy

TABLE 3. Hematological characteristics of patients with trisomy 21

Hematological parameter	Regular trisomy 21 (n ₁ = 124)		Mosaic (n ₂ = 7)		Combination of cytogenetic anomalies (n ₃ = 5)		p	Total (n ₄ = 136)	
	mean	range	mean	range	mean	range		mean	range
Hemoglobin (g/dl)									
Newborn (n ₅ = 4)	18	13.5-24	-	-	-	-	-	18	13.5-24
(1 month – 1 year) (n ₆ = 49)	11.8	8.4-14	-	-	13.1	12.7-13.4	0.219	11.9	8.4-14
(1-3 years) (n ₇ = 30)	12.1	6.3-15.7	12.1	11.9-12.3	-	-	0.349	12.1	6.3-15.7
(3-6 years) (n ₈ = 21)	12.8	9.9-14.3	13.5	13.3-13.7	11.6	10.7-12.6	0.329	12.8	9.9-14.3
(6-14 years) (n ₉ = 25)	13.5	9.1-17.7	14.7	14.3-15.2	-	-	0.209	13.6	9.1-17.7
(14-18 years) (n ₁₀ = 7)	13.4	12.5-15.4	-	-	-	-	-	13.4	12.5-15.4
F (n ₁₁ = 4)	13.4	12.5-15	-	-	-	-	-	13.4	12.5-15
M (n ₁₂ = 3)	13.5	12.5-15.4	-	-	-	-	-	13.5	12.5-15.4
Erythrocytes (x10⁶/mm³)									
Newborn (n ₅ = 4)	5.04	3.81-6.37	-	-	-	-	-	5.04	3.81-6.37
(1 month – 1 year) (n ₆ = 49)	3.80	2.14-5.30	-	-	3.92	3.45-4.35	0.802	3.81	2.14-5.30
(1-3 years) (n ₇ = 30)	4.22	1.98-5.46	4.00	3.23-4.56	-	-	0.604	4.19	1.98-5.46
(3-6 years) (n ₈ = 21)	4.29	2.14-5.35	4.77	4.41-5.13	3.89	3.42-4.37	0.273	4.30	2.14-5.35
(6-14 years) (n ₉ = 25)	4.44	3.05-5.75	4.47	4.12-4.82	-	-	0.802	4.44	3.05-5.75
(14-18 years) (n ₁₀ = 7)	4.07	3.58-4.88	-	-	-	-	-	4.07	3.58-4.88
F (n ₁₁ = 4)	3.95	3.58-4.26	-	-	-	-	-	3.95	3.58-4.26
M (n ₁₂ = 3)	4.23	3.86-4.88	-	-	-	-	-	4.23	3.86-4.88
MCV (fl)									
Newborn (n ₅ = 4)	100.4	89-105.8	-	-	-	-	-	100.4	89-105.8
(1 month – 1 year) (n ₆ = 49)	82.5	23.6-97.2	-	-	80.2	71-86.7	0.348	82.3	23.6-97.2
(1-3 years) (n ₇ = 30)	83.3	31.2-100	85.7	83.1-87	-	-	0.554	83.6	31.2-100
(3-6 years) (n ₈ = 21)	88.8	82.3-97.6	86.2	85.9-86.5	92.3	91.7-93	0.288	88.9	82.3-97.6
(6-14 years) (n ₉ = 25)	90.1	70.6-104	92	86.1-98	-	-	0.953	90.3	70.6-104
(14-18 years) (n ₁₀ = 7)	93.7	78-107	-	-	-	-	-	93.7	78-107
F (n ₁₁ = 4)	91.7	78-107	-	-	-	-	-	91.7	78-107
M (n ₁₂ = 3)	96.3	91-101	-	-	-	-	-	96.3	91-101
MCH (pg)									
Newborn (n ₅ = 4)	34.1	29.5-35.4	-	-	-	-	-	34.1	29.5-35.4
(1 month – 1 year) (n ₆ = 49)	29.6	21.2-36.8	-	-	30.8	29.8-32	0.306	29.6	21.2-36.8
(1-3 years) (n ₇ = 30)	28.9	17.4-33	29.2	27-31	-	-	1	29	17.4-33
(3-6 years) (n ₈ = 21)	29.7	26.3-32.4	28.4	26.7-30.2	30.2	29.3-31.2	0.852	29.6	26.3-32.4
(6-14 years) (n ₉ = 25)	30.1	18.8-33.9	31.9	31.5-32.4	-	-	0.229	30.2	18.8-33.9
(14-18 years) (n ₁₀ = 7)	32.2	30.2-35	-	-	-	-	-	32.2	30.2-35
F (n ₁₁ = 4)	32.8	30.2-35	-	-	-	-	-	32.8	30.2-35
M (n ₁₂ = 3)	31.3	30.6-32	-	-	-	-	-	31.3	30.6-32
Leukocytes (x10³/mm³)									
Newborn (n ₅ = 4)	7.15	4.90-12.50	-	-	-	-	-	7.15	4.90-12.50
(1 month – 1 year) (n ₆ = 49)	8.36	4.00-29.70	-	-	8.20	5.40-11.4	0.818	8.35	4.00-29.70
(1-3 years) (n ₇ = 30)	8.43	2.20-47.90	5.86	4.50-7.40	-	-	0.213	8.17	2.20-47.90
(3-6 years) (n ₈ = 21)	7,00	4.70-11.40	5.20	4.70-5.70	6.35	4.60-8.10	0.435	6.77	4.60-11.40
(6-14 years) (n ₉ = 25)	7,05	3.60-11.80	6.25	4.60-7.90	-	-	0.841	6.99	3.60-11.80
(14-18 years) (n ₁₀ = 7)	5,58	4.90-7.50	-	-	-	-	-	558	4.90-7.50
Platelets (x10³/mm³)									
Newborn (n ₅ = 4)	309.7	227-456	-	-	-	-	-	309.7	227-456
(1 month – 1 year) (n ₆ = 49)	308.5	198-592	-	-	311	287-326	0.676	308.7	198-592
(1-3 years) (n ₇ = 30)	277.9	21-451	316.3	312-324	-	-	0.333	281.7	21-451
(3-6 years) (n ₈ = 21)	289.4	150-420	270	230-310	345.5	287-404	0.481	292.9	150-420
(6-14 years) (n ₉ = 25)	297.1	112-590	237.5	179-296	-	-	0.270	292.3	112-590
(14-18 years) (n ₁₀ = 7)	264.7	183-350	-	-	-	-	-	264.7	183-350

TABLE 4. Hematological changes in patients with trisomy 21

Hematological changes	Regular trisomy 21 (n ₁ = 124)		Mosaic (n ₂ = 7)		Combination of cytogenetic anomalies (n ₃ = 5)		Total (n ₄ = 136)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Hypochromic, microcytic, normosideremic anemia	3	2.41	0	0	0	0	3	2.2
Hypochromic, microcytic, hyposideremic anemia	7	5.64	0	0	0	0	7	5.14
Total patients – hypochromic, microcytic anemia	10	8.26	0	0	0	0	10	7.35
Normochromic, normocytic anemia	6	4.83	0	0	0	0	6	4.41
Macrocytic anemia	5	4.03	0	0	1	20	6	4.41
Macrocytic anemia through folic acid deficit	1	0.8	0	0	0	0	1	0.73
Total patients – macrocytic anemia	6	4.83	0	0	1	20	7	5.14
Total patients – anemia	22	18.18	0	0	1	20	23	16.91
Latent iron deficit	6	4.83	1	14.28	0	0	7	5.14
Latent folic acid deficit	2	1.61	0	0	0	0	2	1.47
Macrocytosis	21	16.93	1	14.28	1	20	23	16.91
Polycythemia	5	4.03	0	0	0	0	5	3.67
Thrombocytopenia	5	4.03	0	0	0	0	5	3.67
Thrombocytosis	5	4.03	0	0	0	0	5	3.67
Leukopenia	21	16.93	2	28.57	1	20	24	17.64
Leukemoid reaction	1	0.8	0	0	0	0	1	0.73
Aplastic anemia	1	0.8	0	0	0	0	1	0.73
Acute leukemia	2	1.61	0	0	0	0	2	1.47
Patients with one hematological change	57	45.96	4	57.14	3	60	64	47.05
Patients with 2 hematological changes	12	9.67	0	0	0	0	12	8.82
Patients with 3 hematological changes	3	2.41	0	0	0	0	3	2.2
Total patients with ≥ 1 hematological change	72	58.06	4	57.14	3	60	79	58.08

21 and standard values for age groups in healthy children (19,21-23).

There is a small amount of published data in the literature aiming to evaluate the prevalence of anemia in patients with trisomy 21; this ranges between 1.7% (5) and 8.1% (24). In our study group, 23 patients (16.91%) associated a form of **anemia**. An explanation for this high incidence may be the fact that the patients were recruited in a hospital setting, where the selected population does not coincide with the general population of patients with trisomy 21, due to a more frequent association with comorbidities. The prevalence of anemia decreased with age: 50% of the newborns, 24.48% in the age group 1 month-1 year, 16.66% of patients aged 1-3 years, 9.52% of those aged 3-6 years, 8% at 6-14 years respectively and no patient older than 14 years. This observation contradicts some data in the literature, other authors recording an increasing prevalence of anemia with age, reaching 13.7% over 10 years (24). Iron deficiency anemia was associated in 5.14% of cases, similar incidence to data communicated by Dixon et al. (3%), and comparable to the incidence of iron deficiency anemia in the general pediatric population (12).

Macrocytic anemia was recorded in the same percentage, 5.14% while normochromic, normocytic anemia in 4.41% of cases.

Five patients (3.67%) had **polycythemia**; in all cases this anomaly was associated to other hematological conditions. Polycythemia is frequently cited in association with Down syndrome in newborns with a an incidence of up to 33% (2;10); in our study, the percentage for newborns was 25%.

Mean values for MCV and MCH according the age groups are illustrated in table III. In all age groups over one year, the mean MCV of trisomy 21 patients was increased compared to standard values for age in healthy children (19,21-23). For trisomy 21 patients, the literature cites increased MCV mean values ranging between 86.9 fl (9) and 99 fl (25)), **macrocytosis** being recorded without associated anemia. 16.91% of studied patients had macrocytosis without anemia, the frequency of this eventuality increasing with age: no newborn associated this anomaly, 6.12% and 6.66% of patients aged 1 month-1 year and 1-3 years respectively, 23.8% in the age group 3-6 years, 36% at 6-14 years and 57.14% at 14-18 years respectively.

The tendency to macrocytosis is discussed by other authors as well (10;11;24;26). Some of these consider that the reference values for the normal population are not appropriate for the selected trisomy 21 population (26).

Considering the preliminary character of this observation and the possible bias of a small number of patients tested for **folic acid deficiency** (n = 12), this anomaly could not be incriminated in the occurrence of macrocytosis because it was associated by the 3 patients with folic acid deficiency and by the 5 patients with normal seric folic acid. We consider further larger studies necessary to draw relevant conclusions on this subject matter.

Evaluating the number of leukocytes, we observed a tendency to lower than normal leukocyte counts for all age groups (10;19;21-23). Twenty four patients (17.64%) associated **leukopenia**; leukopenia was frequent in the neonatal period (75%) and rare after 2 years (only one case). In the medical literature, the incidence of leukopenia in trisomy 21 patients is 33%, compared to 6% in the general population (9).

The mean number of platelets recorded for studied trisomy 21 patients was in the normal range for age. The patients associated **thrombocytopenia** and **thrombocytosis** with the same frequency (3.67%). No newborn had thrombocytopenia, although the literature reports an increased incidence of thrombocytopenia in the neonatal period, between 58% and 66% (2;27;28).

A patient aged 1 year 3 months was diagnosed with **aplastic anemia**. The association between aplastic anemia and trisomy 21 is extremely rare, seven cited cases to this day (29).

None of the patients studied associated **transient myeloproliferative disorder**, although the incidence of this pathology in association with trisomy 21 is cited to up to 10% (6;7).

Two patients developed **acute leukemia** (1.47%), incidence similar to literature data (7).

Seventy nine patients (58.08%) had at least one hematological anomaly. 8.82% and 2.2% associated two or three anomalies respectively. All newborns associated at least one hematological anomaly; this finding is similar to other authors data (2). Considering the high frequency of associated hematological anomalies in newborns with Down syndrome it is advisable to perform neonatal hematological screening in the first days of life.

CONCLUSIONS

58.08% of patients in all age groups and 100% of newborns with trisomy 21 had at least one hematological anomaly.

The most frequent hematological anomalies were leukopenia (17.61%), anemia (16.91%) and macrocytosis (16.91%).

No significant differences were found in relation to the cytogenetic diagnosis.

REFERENCES

1. Choi J.K. – Hematopoietic disorders in Down Syndrome, *Int J Clin Exp Pathol*, 2008; 1:387-395
2. Henry E., Walker D., Wiedmeier S.E., Christensen R.D. – Hematological abnormalities during the first week of life among neonates with Down syndrome; Data from a multihospital healthcare system, *Am J Med Genet*, 2007; 143: 42-50
3. Webb D., Roberts Irene, Vyas P. – Haematology of Down syndrome, *Arch Dis Child, Fetal Neonatal Ed.*, 2007; 92:F503-F507
4. Robertson M., De Jong G., Mansvelt E. – Prenatal diagnosis of congenital leukemia in a fetus at 25 weeks' gestation with Down syndrome: case report and review of the literature, *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21:486-489
5. Awasthi A., Das R., Varma N. et al. – Hematological disorders in Down syndrome: ten year experience at a Tertiary Care Centre in North India, *Pediatr Hematol Oncol*, 2005; 22:507-512
6. Zipursky A.; Brown E.J., Christensen P., Sutherland R., Doyle J. – Transient myeloproliferative disorder (transient leukemia) and hematologic manifestations of down syndrome, *Clin Lab Med*, 1999; 19: 157-167
7. Bull J. Marilyn – Clinical Report – Health supervision for children with Down syndrome, *Pediatrics*, 2011; 128(2):393-409
8. Weijerman M.E., de Winter J.P. – Clinical Practice. The care of children with Down syndrome, *Eur J Pediatr*, 2010; 169:1445-1452
9. Roizen N.J., Amarose A.P. – Hematologic abnormalities in children with Down syndrome, *Am J Med Genet*, 1993; 46(5):510-512
10. Kivivuori S.M., Rajantie J., Siimes M.A. – Peripheral blood cell counts in infants with Down's syndrome, *Clin Genet*, 1996; 49(1):15-19
11. David O., Fiorucci G.C., Tosi M.T. et al. – Hematological studies in children with Down syndrome, *Pediatr Hematol Oncol*, 1996; 13(3):271-275
12. Dixon N.E., Crissman B.G., Smith P.B., Zimmerman S.A., Worley G., Kishnani P.S. – Prevalence of iron deficiency in children with Down syndrome, *J Pediatr*, 2010; 157(6): 967-971
13. Grigorescu-Sido Paula – Cromozomopatii autozomale – Trisomia 21 (boala Langdon Down). In Grigorescu-Sido Paula (eds.): *Tratat elementar de pediatrie*, vol. IV, Casa Cartii de Stiinta, Cluj Napoca, 2000:17-19
14. Hall Judith – Chromosomal Clinical Abnormalities. In Behrman R.E., Kliegman R.M., Jenson H. B.(eds.): *Nelson Textbook of Pediatrics*, 17th Ed., Saunders, 2003:382-386
15. Patton M.A. – Genetics. In McIntosh N., Helms P.J., Smyth R.L., Logan S. (eds.): *Forfar & Arneil's Textbook of Pediatrics 7th Ed.*, Churchill Livingstone, 2008:1234-1245
16. Mandava S., Koppaka N., Bhatia V., Das B.R. – Cytogenetic analysis of 1572 cases of Down syndrome: a report of double aneuploidy and novel findings in an Indian population, *Genet Test Mol Biomarkers*, 2010:499-504

17. **Tolmie J.L., MacFadyen Una** – Clinical Genetics of Common Autosomal Trisomies. In Rimoin D.L., Connor J.M., Pyeritz R.E. (eds): Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics, 5th Ed., Churchill Livingstone, 2007:1015-1026
18. **Vlad Raluca Maria, Grigorescu-Sido Paula, Simona Bucerzan, Al-Khzouz Camelia, Nascu Ioana, Ciofu E.P.** – Malformative syndrome in patients with trisomy 21, *Ro J Ped*, 2012; 59(4):379-387
19. **Clotan Eufemia Doina** – Sangele si organele hematopoietice – Valori hematologice normale la copil. In Grigorescu-Sido Paula (eds.): Tratat elementar de pediatrie, vol. II, Casa Cartii de Stiinta, Cluj Napoca, 1995:256-259
20. **McQueen Roslyn** – Pediatric Hematology in Rodak F. Bernadette, Fritsma G.A., Doig Kathryn (eds.) – Hematology. Clinical Principles and Applications, 3rd Ed, 2007, Saunders Elsevier: 526-539
21. **Wallach J.** – Interpretation of Diagnostic Tests – Chapter I: Normal values, 8th Ed, Lippincott Williams & Wilkins, 2006:9-41
22. **Bertil Glader** – The Anemias. In Behrman R.E., Kliegman R.M., Jenson H. B.(eds.): *Nelson Textbook of Pediatrics*, 17th Ed., Saunders, 2003:1604-1606
23. **Simpkin S. Paula, Hinchliffe R.F.** – Reference values. In Arceci R.J., Hann I.M., Smith O.P. (eds.): *Pediatric Hematology*, 3rd Ed., Blackwell Publishing, 2006:792-795
24. **Tenenbaum A., Malkiel Sarah, Wexler I.D., Levy-Khademi F., Revel-Vilk Shoshana, Stepensky Polina** – Anemia in children with Down syndrome, *Int J Pediatr*. 2011; 813541. doi: 10.1155/2011/813541
25. **Wachtel T.J., Pueschel S.M.** – Macrocytosis in Down syndrome, *Am J Ment Retard*, 1991; 95(4):417-420
26. **Starc T.J.** – Erythrocyte macrocytosis in infants and children with Down syndrome, *J Pediatr*, 1992; 121(4):578-581
27. **Matsubara K., Nigami H., Yura K. Inoue T., Isome K., Fukaya T.** – Serum thrombopoietin level and thrombocytopenia during the neonatal period in infants with Down's syndrome, *J perinatol*, 2010; 30(2):98-102
28. **Jackson G.L., Sendelbach D.M., Rambally B., Manning M.D., Engle W.D.** – Circulating blasts and associated hematologic disorders in neonates with Dow syndrome, *Am J Perinatol*, 2012; 29(4):259-266
29. **Gathwala G., Dalal P., Dalal J.S., Choudhry O.** – Transient aplastic anemia in Down's syndrome – a rare association, *Eur J Med Genet*, 2011; 54(3):341-342