

FUNDAMENTOS E PRÁTICAS

PEDIÁTRICAS E NEONATAIS

Edição XXVI

Capítulo 2

LEUCEMIA EM CRIANÇAS COM SÍNDROME DE DOWN: PERSPECTIVAS BIOLÓGICAS, CLÍNICAS E EPIDEMIOLÓGICAS

ESTEFÂNIA PEREIRA DINIZ¹
KLAYTON ROCHA BRAGA¹
ESTELA PEREIRA DINIZ¹
LAURITA SOARES ZICA²

¹Discente - Medicina Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais

²Discente - Medicina Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais

Palavras-chave: Síndrome de Down, Leucemia, Genética

DOI

10.59290/0504241902

EDITORIA
P PASTEUR

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Down (SD), descrita por John Langdon Down em 1866, é uma aneuploidia do cromossomo 21 resultante, na maioria dos casos, da trissomia completa. Estima-se que sua incidência global varie entre 1 a cada 700 a 1.000 nascidos vivos, sendo a alteração cromossômica mais comum na espécie humana (LAURENT *et al.*, 2020).

Além dos aspectos fenotípicos característicos, a SD apresenta uma gama de manifestações clínicas sistêmicas, com destaque para o aumento substancial do risco de doenças hematológicas, especialmente as leucemias agudas. Da dos indicam que crianças com SD têm até 20 vezes mais chance de desenvolver LMA e cerca de 33 vezes mais risco de LLA em relação à população pediátrica geral (MARLOW *et al.*, 2021).

Dentre essas leucemias, a LMA megacarioblástica associada à mutação GATA1 é uma das entidades mais estudadas. A condição denominada mielopoiese anormal transitória (MAT), que acomete cerca de 10% dos neonatos com SD, é um marcador importante de risco, uma vez que pode evoluir para LMA nos primeiros anos de vida (BHATNAGAR *et al.*, 2016). A LLA, embora menos prevalente que a LMA nesse grupo, também apresenta comportamento clínico distinto, com maiores taxas de toxicidade ao tratamento e piores desfechos.

O objetivo deste estudo foi analisar a ocorrência, os mecanismos moleculares e as características clínicas da leucemia em crianças com Síndrome de Down. O objetivo deste estudo foi analisar a ocorrência, os mecanismos moleculares e as características clínicas da leucemia em crianças com Síndrome de Down.

MÉTODO

Foi realizada uma revisão integrativa da literatura científica, com busca nas bases PubMed, Scopus e SciELO. Os descritores utilizados foram “*Down Syndrome*”, “*Leukemia*”, “*Children*”, “*GATA1 mutation*”, “*Transient abnormal myelopoiesis*” e “*Pediatric oncology*”. Foram selecionados artigos originais e revisões publicadas entre 1994 e 2022. Após critérios de elegibilidade, foram incluídos estudos com relevância comprovada, com destaque para ensaios clínicos, estudos observacionais multicêntricos, análises moleculares e revisões sistemáticas. No total, foram analisadas 32 publicações.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Alterações Genéticas e Biológicas na SD

A trissomia do cromossomo 21 leva a uma superexpressão gênica generalizada. Genes localizados neste cromossomo, como RUNX1, ERG, DYRK1A, ETS2, IFNAR1/2 e SOD1, participam de vias regulatórias essenciais da hematopoiese e podem contribuir para o aumento da proliferação celular e bloqueio da diferenciação (LAURENT *et al.*, 2020).

Além disso, a presença da mutação somática truncante no gene GATA1, presente exclusivamente em crianças com SD que desenvolvem MAT e LMA, compromete a maturação normal das células da linhagem megacariocítica e eritroide, promovendo acúmulo de blastos. (Figura 2.1).

Mielopoiese Anormal Transitória (MAT)

A MAT é uma condição hematológica transitória, exclusiva da SD, caracterizada por proliferação de blastos megacariocíticos. Embora 80% dos casos regredam espontaneamente, 20% evoluem para LMA nos primeiros três anos de vida. A detecção precoce da MAT e o

acompanhamento hematológico regular são cruciais para a intervenção precoce (BHATNAGAR *et al.*, 2016).

Leucemia Mieloide Aguda (LMA)

A LMA associada à SD, principalmente o subtipo AML-M7, apresenta características clínicas e biológicas únicas. Apesar do prognóstico relativamente favorável em comparação a outras LMA pediátricas, os pacientes enfrentam elevado risco de toxicidade relacionada à quimioterapia, como hepatotoxicidade e mucosite grave (BOUCHER *et al.*, 2021).

Estudos como o protocolo COG AAML-0431 indicam que a redução da dose de antraciclina não compromete a eficácia do tratamento e pode reduzir significativamente as complicações (MAST *et al.*, 2020).

Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA)

A LLA em crianças com SD representa um desafio clínico, pois apresentam menor tolerância ao tratamento e maior risco de complicações infecciosas. Em comparação às LLA idiopáticas, a sobrevida global é inferior, especialmente em pacientes com maior sensibilidade ao metotrexato e à asparaginase (LEE *et al.*, 2016; MURPHY *et al.*, 2019).

Epidemiologia

Estudos populacionais demonstram uma prevalência significativamente aumentada de leucemias em crianças com SD. Marlow *et al.* (2021), em uma coorte de 3,9 milhões de crianças, identificaram risco 150 vezes maior de LMA e 33 vezes maior de LLA na SD. Esses dados reforçam a necessidade de vigilância hematológica constante desde os primeiros dias de vida.

No contexto sul-coreano, Choi & Yoo (2022) também confirmaram esses achados, sugerindo que políticas de triagem neonatal específicas para SD devem ser consideradas em sistemas de saúde pública.

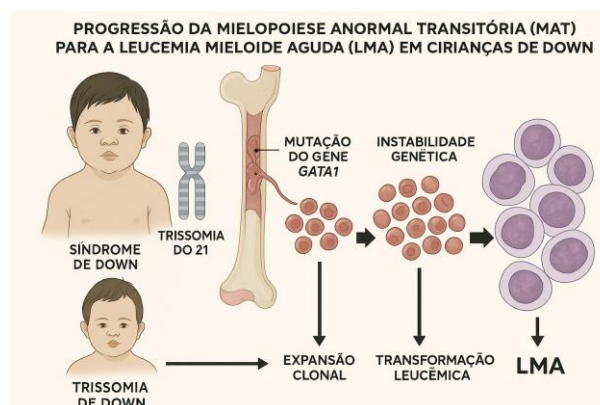
Considerações Terapêuticas e Manejo Clínico

O tratamento de leucemias em crianças com SD requer protocolos diferenciados, que considerem a farmacocinética alterada, maior toxicidade e presença de comorbidades como cardiopatias congênitas. As estratégias incluem:

- Redução das doses de quimioterápicos cardiotoxicos;
- Monitoramento rigoroso de enzimas hepáticas e função renal;
- Profilaxia antibiótica agressiva;
- Avaliação genética contínua para detecção de recidivas.

Terapias alvo, como inibidores de JAK/STAT ou agentes epigenéticos, vêm sendo estudadas para modulação de vias desreguladas pela trissomia 21, com resultados preliminares promissores.

Figura 2.1 Mecanismos genéticos implicados na LMA associada à SD



Fonte: Adaptado de LAURENT *et al.* (2020)

CONCLUSÃO

A leucemia em crianças com Síndrome de Down representa uma intersecção entre predisposição genética, alterações hematológicas únicas e vulnerabilidades clínicas. A trissomia 21 não apenas altera a hematopoiese normal, como também estabelece um ambiente permissivo para a aquisição de mutações que favorecem o desenvolvimento de MAT, LMA e LLA.

Apesar dos avanços no entendimento da biologia da doença e da adaptação terapêutica, persistem desafios importantes, especialmente no controle da toxicidade e na individualização do tratamento. A medicina personalizada e o uso de biomarcadores moleculares devem orientar os futuros protocolos terapêuticos.

O rastreamento precoce, o acompanhamento hematológico rigoroso e o tratamento adaptado à realidade clínica da criança com SD são fundamentais para a melhoria do prognóstico e da qualidade de vida. A integração entre genética, hematologia e cuidados pediátricos deve continuar a ser fortalecida na abordagem dessas crianças.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BHATNAGAR, N. *et al.* Transient abnormal myelopoiesis and AML in Down syndrome: an update. *Current Hematologic Malignancy Reports*, v. 11, p. 333-341, 2016. DOI: 10.1007/s11899-016-0338-X.

BOUCHER, A. C. *et al.* Clinical and biological aspects of myeloid leukemia in Down syndrome. *Leukemia*, v. 35, p. 3352-3360, 2021. DOI: 10.1038/s41375-021-01171-Y.

CHOI, Y. B.; YOO, K. H. Epidemiology of acute leukemia among children with Down syndrome in Korea. *Cancer Research and Treatment*, v. 54, p. 572-578, 2022. DOI: 10.4143/crt.2021.368.

LAURENT, A. P.; KOTTECHA, R. S.; MALINGE, S. Gain of chromosome 21 in hematologic malignancies: lessons from Down syndrome leukemia. *Leukemia*, v. 34, p. 1984-1999, 2020. DOI: 10.1038/s41375-021-01171-Y.

LEE, P. *et al.* Biology, pathogenesis and clinical aspects of acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome. *Leukemia*, v. 30, p. 1816-1823, 2016. DOI: 10.1038/leu.2016.85.

MARLOW, E. C. *et al.* Risk of leukemia in a cohort of 3.9 million children with and without Down syndrome. *Journal of Pediatrics*, v. 234, p. 172-180.e3, 2021. DOI: 10.1016/j.jpeds.2021.05.012.

MAST, K. J. *et al.* Pathologic features of Down syndrome MDS and AML: report from COG protocol AAML0431. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, v. 144, p. 466-472, 2020. DOI: 10.5858/arpa.2019-0217-OA.

MURPHY, B. R. *et al.* Development of acute lymphoblastic leukemia after treatment for AML in children with Down syndrome. *Pediatric Blood & Cancer*, v. 66, p. e27700, 2019. DOI: 10.1002/pbc.27700.

SCHMIDT, M. P. *et al.* Outcomes of patients with Down syndrome and acute leukemia: a retrospective observational study. *Medicine (Baltimore)*, v. 100, p. e27459, 2021. DOI: 10.1097/MD.00000000000027459.

XAVIER, A. C.; TAUB, J. W. Acute leukemia in children with Down syndrome. *Haematologica*, v. 95, p. 1043-1045, 2010. DOI: 10.3324/haematol.2010.024968.