

## Risco aumentado de leucemia em crianças com síndrome de Down: mini revisão integrativa

Amanda Brun Clemente<sup>1</sup>; Bruna de Andrade Ferreira<sup>1</sup>; Luiza Maciel Ferreira Carneiro<sup>1</sup>; Mel Carneiro de Ávila Mendonça<sup>1</sup>; Nina Veras Sanches Gadeia<sup>1</sup>; Sara Fernandes Correia<sup>2</sup>.

1 - Discente do Curso de Medicina da Universidade Evangélica de Goiás – UniEVANGÉLICA.

2 - Docente do Curso de Medicina da Universidade Evangélica de Goiás – UniEVANGÉLICA.

**RESUMO:** Este estudo é uma mini revisão integrativa sobre o risco aumentado de leucemia em crianças com Síndrome de Down (SD). Ele examina a relação entre a trissomia do cromossomo 21, característica da SD, e a predisposição para leucemias, especialmente a leucemia linfoblástica aguda (LLA) e a leucemia mieloide aguda (LMA). Tem como objetivo analisar a síndrome de Down como um fator de risco para o desenvolvimento de leucemia na infância. A pesquisa utilizou artigos de 2019 a 2023 e concentrou-se em aspectos genéticos, epidemiológicos e clínicos, com a inclusão de cinco artigos relevantes. Os resultados indicam que crianças com SD têm um risco significativamente maior de desenvolver leucemias. Alguns estudos sugerem que uma condição chamada mielopoiese anormal transitória (TAM) pode preceder a LMA nessas crianças. A taxa de sobrevivência é menor em pacientes com SD-LLA em comparação com crianças com LLA sem a síndrome. A revisão conclui que, embora haja avanços, ainda existem lacunas sobre por que algumas crianças com SD desenvolvem leucemia e outras não, destacando a necessidade de estudos adicionais para melhor entendimento e desenvolvimento de tratamentos personalizados.

**Palavras-chave:** Síndrome de Down. Leucemia. Trissomia 21. Fatores de risco.

### INTRODUÇÃO

A síndrome de Down, que resulta da trissomia do cromossomo 21, está relacionada a um risco elevado de desenvolvimento de leucemias em crianças, com ênfase na leucemia linfoblástica aguda (LLA) e na leucemia mieloide aguda (LMA)<sup>1,2,3,4,5</sup>.

Crianças com SD têm maior risco de desenvolver leucemias agudas, influenciadas pela trissomia 21. A mielopoiese anormal transitória (TAM), uma condição precursora da LMA exclusiva de crianças com SD, caracteriza-se pela proliferação temporária de células no fígado fetal, podendo evoluir para leucemia. Mutações no fator de transcrição GATA1, comuns em casos de TAM, contribuem para essa progressão<sup>1,2</sup>.

Diante do exposto o estudo tem como objetivo analisar a síndrome de Down como um fator de risco para o desenvolvimento de leucemia na infância.

### METODOLOGIA

A presente mini revisão integrativa de literatura buscou responder à questão norteadora: “Há uma probabilidade maior de crianças com Síndrome de Down desenvolverem leucemias?”. Para responder a essa pergunta, foram realizadas buscas nas bases de dados PubMed e SciELO, utilizando os descritores em Ciência da Saúde (DeCS) como "Síndrome de Down", "Leucemia", "Trissomia 21" e "Fatores de Risco", combinados com operadores booleanos AND. Foram encontrados 29 artigos em setembro de 2024. Os critérios de inclusão utilizados foram artigos publicados entre 2019 e 2023, em inglês ou português, com foco em características clínicas, moleculares e epidemiológicas da relação entre Síndrome de Down e leucemias. Os critérios de exclusão foram, artigos que utilizassem modelos animais ou que não abordassem diretamente o tema, tese, dissertações e artigos de revisão. Os estudos selecionados foram avaliados quanto à qualidade metodológica e na relevância das conclusões. A análise concentrou-se em três aspectos principais: mecanismos genéticos relacionados à trissomia 21, diferenças epidemiológicas na incidência de leucemias e implicações clínicas para o manejo desses pacientes. Portanto, foram incluídos na mini revisão 5 artigos.

## RESULTADOS

Nesta mini revisão integrativa, será descrita uma análise dos resultados apresentados pelos cinco artigos selecionados, além de apresentar um panorama geral por meio do **Quadro 1**. De uma forma geral, nota-se que, de fato, crianças com Síndrome de Down apresentam um risco significativamente elevado de desenvolver leucemias, tanto linfoblásticas agudas (LLA) quanto mieloides, em comparação com a população geral.

De acordo com Baruchet *et al.* e Chang *et al.*, crianças com Síndrome de Down (SD) são mais suscetíveis a desenvolverem leucemia aguda quando comparado com a população em geral, o que foi avaliado com base em estudos conduzidos nas duas últimas décadas, investigando a ligação entre a trissomia 21 e o início e a progressão da leucemia. Ademais, segundo Boucher *et al.*, essa malignidade é frequentemente precedida por mielopoiese anormal transitória (TAM), que se trata da expansão auto-limitada de progenitores de megacariócitos derivados do fígado fetal<sup>1,2,3</sup>.

Para Schmidt *et al.*, a taxa de sobrevivência global foi significativamente pior em crianças com SD-LLA do que naquelas com leucemia linfoblástica aguda sem SD. No entanto, consoante a Brown *et al.*, apesar de a trissomia 21 predispor claramente à LLA infantil, não fica evidente o motivo de algumas crianças portadoras da síndrome desenvolverem LLA, enquanto outras não. Essa variabilidade sugere que outros fatores genéticos ou ambientais podem interagir com a trissomia 21, influenciando o desenvolvimento da leucemia e demandando mais estudos nessa área<sup>5</sup>.

**Quadro 1:** Artigos incluídos na análise da mini revisão integrativa de literatura, separados por autor/ano, desenho do estudo, objetivo, principais resultados e conclusões.

AUTOR/ANO	DESENHO DE ESTUDO	OBJETIVOS	PRINCIPAIS RESULTADOS	CONCLUSÕES
BARUCHELet al. (2023)	Estudo observacional de coorte	Discutir os avanços no tratamento e na biologia da leucemia linfoblástica aguda e da leucemia mieloide aguda em crianças com síndrome de Down.	Crianças com Síndrome de Down (SD) são mais suscetíveis a desenvolverem leucemia aguda quando comparado com a população em geral, o que foi avaliado com base em estudos conduzidos nas duas últimas décadas, investigando a ligação entre a trissomia 21 e o início e a progressão da leucemia.	Apesar dos avanços na compreensão da leucemia em indivíduos com Síndrome de Down, ainda há lacunas a serem exploradas. O simpósio de 2022 destacou a importância da colaboração entre especialistas para enfrentar esses desafios.
CHANG et al. (2023).	Estudo observacional de coorte	Caracterizar o panorama da SD-LLA por meio de análise genética e genômica das alterações moleculares em pacientes com síndrome de Down.	A classificação de subtipos de SD-LLA identificou 15 subtipos moleculares, com o rearranjo do gene CRLF2 sendo o mais comum. Subtipos como C/EBPalt mostraram melhores resultados prognósticos, enquanto os BCR: ABL1-like tiveram resultados piores.	Estudo identifica 4 genes (IKZF1, CDKN2A, ARID5B, GATA3) associados à Leucemia Linfoblástica Aguda em pessoas com Síndrome de Down, esclarecendo mecanismos genéticos e potencializando tratamentos personalizados.

BOUCHERetal. (2021).	Estudo científico	Investigar a leucemia mielóide em crianças com síndrome de Down, com ênfase nas suas características clínicas, biológicas e genéticas, além de compreender os mecanismos de recidiva associados à doença.	Uma série de estudos internacionais levou a um consenso no tratamento de SD-LM com quimioterapia de intensidade reduzida, levando a excelentes resultados. Além disso, estudos realizados nos últimos 20 anos revelaram muitas das características genéticas e epigenéticas dos tumores que estão indiscutivelmente associadas a todos os casos de TAM e SD-LM.	Apesar os avanços na compreensão dos aspectos clínicos e biológicos do SD-LM, pouco se sabe sobre os mecanismos de recaída. Após a recaída, os pacientes enfrentam um resultado ruim, e não há consenso sobre o tratamento.
SCHMIDTetal. (2019).	Estudo observacional retrospectivo	Analisar o desfecho clínico, a resposta ao tratamento e a sobrevida em pacientes com síndrome de Down (SD) e leucemia aguda.	Estudo compara pacientes com Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) e Leucemia Mieloide Aguda (LMA) com e sem Síndrome de Down (SD). Pacientes com SD-LLA tiveram resultados desfavoráveis, enquanto DS-AML apresentou melhores resultados. A sobrevida global foi de 35,7% para SD-LLA e 57,1% para SD-LMA.	Pacientes com Síndrome de Down e leucemia aguda têm resultados desfavoráveis devido à toxicidade do tratamento. Protocolos específicos e profilaxia de infecções são necessários para melhorar os resultados.
BROWN et. al. (2021).	Estudo observacional de coorte	Investigar a associação genética entre a síndrome de Down (SD) e a leucemia linfoblástica aguda (LLA) em crianças, dada a alta suscetibilidade à leucemia em indivíduos com SD.	Estudo identifica variantes genéticas associadas à Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) em pessoas com Síndrome de Down (SD). Foram encontrados 4 locus genéticos significativos: IKZF1, CDKN2A, ARID5B e GATA3. O estudo ajuda a entender os mecanismos genéticos da LLA em DS e pode levar a tratamentos personalizados.	Crianças com síndrome de Down têm maior risco de leucemia. Estudo identificou genes associados, incluindo CDKN2A, que aumenta risco em 3,6 vezes. Descobertas ajudam na vigilância e aconselhamento genético.

## DISCUSSÃO

Conforme os estudos e resultados mencionados, reforça-se a conexão entre a Síndrome de Down (SD) e o aumento do risco de desenvolvimento de leucemias, especialmente as leucemias linfoblásticas agudas (LLA) e as leucemias mieloides. Baruchet *al.* e Chang *et al.* apontam que crianças com Síndrome de Down são significativamente mais vulneráveis ao desenvolvimento de leucemia aguda do que crianças sem a condição, baseados em estudos realizados nas últimas décadas, que investigam a relação entre a trissomia 21, característica genética da SD, e a progressão da leucemia<sup>1,2</sup>.

Nesse viés, é lícito postular que um aspecto relevante trazido por Boucher *et al.*, é a ocorrência da mielopoiese anormal transitória (TAM) como um precursor frequente da leucemia em crianças com SD. A TAM é caracterizada pela proliferação autolimitada de células progenitoras de megacariócitos no fígado fetal, fenômeno exclusivo de crianças com Síndrome de Down e, que em alguns casos, pode evoluir para leucemia mieloide aguda (LMA)<sup>3</sup>. Sob essa ótica, resultados encontrados por Barweert *al.*, também evidenciam a TAM como uma etapa pré-leucêmica exclusiva da SD, uma vez que se tem mutações no fator de transcrição GATA1 – responsável pela diferenciação normal de células eritróides e megacariócitos –, em todos os casos de TAM e, conseqüentemente, a manifestação da leucemia mieloide em portadores de Síndrome de Down<sup>6</sup>.

Nesse cenário, é pertinente verificar a gravidade do prognóstico para crianças com SD-LLA, como destacado por Schmidt *et al.*, ao observar uma taxa de sobrevivência global inferior para esses pacientes em comparação com aqueles com LLA sem a síndrome<sup>4</sup>.

Todavia, apesar do conhecimento crescente sobre a relação entre a trissomia 21 e as leucemias, Brown *et al.* indica que ainda não está claro por que algumas crianças com Síndrome de Down desenvolvem leucemia enquanto outras não<sup>5</sup>. A literatura concorda com os resultados encontrados nesse estudo. Um exemplo seria o estudo realizado por Ul-Ainet *al.*, uma vez que aponta a insuficiência de razões pelas quais existe essa discrepância na incidência de leucemias em portadores de SD<sup>7</sup>.

## CONCLUSÃO

Nesse sentido, esta mini revisão integrativa reforça a evidência de que crianças com Síndrome de Down (SD) apresentam, de fato, um risco substancialmente maior de desenvolver leucemias, particularmente a leucemia linfoblástica aguda (LLA) e a leucemia mieloide aguda (LMA). Os estudos analisados sugerem que esse risco está ligado à trissomia do cromossomo 21, a qual influencia mecanismos genéticos e celulares específicos, como a mielopoiese anormal transitória (TAM) frequentemente precedendo a manifestação de leucemias, principalmente a LMA.

Além disso, os achados também destacam que crianças com SD e LLA possuem uma taxa de sobrevivência global inferior às de pacientes com LLA sem SD, logo, indicando a necessidade de protocolo

los de tratamento mais específicas para esse grupo. Entretanto, apesar dos avanços, ainda permanecem lacunas sobre os fatores que determinam algumas crianças com SD desenvolverem leucemia enquanto outras não. Nesse sentido, estudos futuros devem se concentrar em esclarecer os mecanismos moleculares específicos envolvidos, ademais de desenvolverem estratégias para intervenção preventiva e tratamento personalizado, visando melhorar o prognóstico e a qualidade de vida dessas crianças.

## REFERÊNCIAS

- <sup>1</sup> BARUCHEL, Austin *et al.* Down Syndrome and Leukemia: from basic mechanisms to clinical advances. **Haematologica**, v.108, n.10, 2023.
- <sup>2</sup> CHANG, Ti-Cheng *et al.* Genomic landscape of Down syndrome-associated acute lymphoblastic leukemia. **Blood**, v.142, n.2, 2023.
- <sup>3</sup> BOUCHER, Austin C. *et al.* Clinical and Biological Aspects of Myeloid Leukemia in Down Syndrome. **Leukemia**, v.35, n.12, 2021 .
- <sup>4</sup> SCHMIDT, Madalina-Petronela *et al.* Outcomes of patients with Down syndrome and acute leukemia: A retrospective observational study. **Medicine**, v.100, n.40, 2021
- <sup>5</sup> BROWN, Austin L. *et al.* Inherited genetic susceptibility to acute lymphoblastic leukemia in Down syndrome. **Blood**, v.134, n.15, 2019.
- <sup>6</sup> BARWE, Sonai C.; KOLB, E. A.; GOPALAKRISHNAPILLAI, A. Down Syndrome and Leukemia: An insight into the disease biology and current treatment options. **Blood Reviews**, v.64, n. 101154, 2024
- <sup>7</sup> UL-AIN, Rahat *et al.* Acute leukaemia in children with Down syndrome in a low middle-income country. **Ecancer Medical Science**, v.16, n.1374, 2022.