

Leucemias da Síndrome de Down em um serviço de referência no nordeste do Brasil:

Série de Casos

Down Syndrome leukemias in a referral service in northeastern Brazil: A Case Series

Título resumido:

Leucemias da Síndrome de Down

Down Syndrome leukemias

Beatriz Regina Vieira

Faculdade Pernambucana de Saúde. Avenida Marechal Mascarenhas de Moraes, 4861.

Imbiribeira. Recife, PE, Brasil. CEP: 51150-000.

Felipe Neves Baptista Moura

Faculdade Pernambucana de Saúde. Avenida Marechal Mascarenhas de Moraes, 4861.

Imbiribeira. Recife, PE, Brasil. CEP: 51150-000.

João Batista Siqueira de Albuquerque Neto

Faculdade Pernambucana de Saúde. Avenida Marechal Mascarenhas de Moraes, 4861.

Imbiribeira. Recife, PE, Brasil. CEP: 51150-000.

Alberto de Barros Lima Filho

Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira. Rua dos Coelhoos, 300. Boa Vista.

Recife, PE, Brasil. CEP: 50070-550.

Kaline Maria Maciel de Oliveira Pereira

Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira. Rua dos Coelhoos, 300. Boa Vista.

Recife, PE, Brasil. CEP: 50070-550.

Mecneide Mendes Lins

Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira. Rua dos Coelhos, 300. Boa Vista.
Recife, PE, Brasil. CEP: 50070-550.

Selma Verônica Vieira Ramos

Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco. Av. Prof. Moraes do Rego,
1235. Recife, PE, Brasil. CEP: 5074900.

Fontes de auxílio: financiamento próprio.

Conflito de interesses: Os autores declaram ausência de conflito de interesse.

Contagem de palavras:

Resumo: 203 palavras

Abstract: 200 palavras

Texto: 4418 palavras

Resumo

Objetivo: Descrever as características demográficas, clínicas e laboratoriais, as complicações do tratamento e a evolução dos pacientes com SD e leucemia. **Métodos:** Estudo retrospectivo, descritivo, realizado a partir de informações retiradas do prontuário. **Resultados:** De 23 pacientes, 13 apresentavam leucemia mieloide aguda (LMA) e 10 leucemia linfóide aguda (LLA). Os achados clínicos mais comuns ao diagnóstico foram: palidez (65%), hepatomegalia (60%), esplenomegalia (45%), manifestações hemorrágicas (45%) e febre (35%). Infecções foram bastante prevalentes: neutropenia febril ocorreu em 91,3% (21), infecção do trato respiratório em 52% (12) e sepse em 43% (10). Cinco (21,7%) cursaram com recidiva e oito (34,5%) faleceram, sendo 87,5% (sete) das mortes secundárias a choque séptico. **Conclusão:** É imprescindível que o pediatra geral esteja atento no acompanhamento das crianças com Síndrome de Down, pois essa população tem predisposição para o desenvolvimento de leucemias agudas.

Palavras-chave: Síndrome de Down, Leucemia Mieloide Aguda; Leucemia Megacarioblástica Aguda; Leucemia Linfóide Aguda.

Abstract

Objective: To describe the demographic, clinical and laboratory characteristics, treatment complications and evolution of patients with DS and leukemia. **Methods:** Retrospective, descriptive study, based on information taken from medical records. **Results:** Of 23 patients, 13 had acute myeloid leukemia (AML) and 10 had acute lymphoblastic leukemia (ALL). The most common clinical findings at diagnosis were: pallor (65%), hepatomegaly (60%), splenomegaly (45%), hemorrhagic manifestations (45%) and fever (35%). Infections were quite prevalent: febrile neutropenia occurred in 91.3% (21), respiratory tract infection in 52% (12) and sepsis in 43% (10). Five (21.7%) had recurrence and eight (34.5%) died, with 87.5% (seven) of the deaths secondary to septic shock. **Conclusion:** It is essential, therefore, that the pediatrician is attentive in the monitoring of children with Down Syndrome, as this population is predisposed to the development of acute leukemias.

Keywords: Down Syndrome, Acute Myeloid Leukemia; Acute Megakaryoblastic Leukemia; Acute lymphoid leukemia.

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Down (SD) é uma anomalia congênita causada pela trissomia do cromossomo 21, tendo uma prevalência de oito a 10 casos para cada 1.000 nascidos vivos. Manifesta-se com malformações típicas, como cardiopatias, comprometimento intelectual e modificações do aparelho digestivo¹. Além disso, essas crianças têm uma maior predisposição ao desenvolvimento de leucemias agudas, com um risco 56 vezes maior do que a população geral².

Leucemias são doenças clonais originadas a partir da transformação neoplásica de células progenitoras hematopoiéticas da medula óssea, podendo ser leucemia mieloide aguda (LMA) ou leucemia linfóide aguda (LLA) de acordo com linhagem da célula progenitora envolvida³. São as neoplasias mais comuns na pediatria, correspondendo a aproximadamente 30% dos cânceres em indivíduos abaixo de 15 anos⁴. Em crianças com SD, a LMA geralmente é precedida pela síndrome mielodisplásica (SMD), que acomete cerca de 5-30% desses neonatos⁵.

A SMD é caracterizada pela presença de megacarioblastos na circulação periférica, no fígado e na medula óssea, sendo rara em pacientes sem SD. Em crianças com SD, essa condição se resolve espontaneamente nos primeiros meses de vida, sugerindo que os mecanismos reguladores do microambiente fetal apresentavam alteração da hematopoiese⁶. Em 20-30% dos casos, a SMD evolui para leucemia megacarioblástica aguda (LMA-M7)⁷.

O subtipo M7, da classificação da *French-American-British* (FAB), corresponde a 65.8% dos casos de LMA em crianças com Síndrome de Down (LMA-SD), enquanto apenas 6.4% das crianças sem SD manifestam esse subtipo². A leucemogênese da LMA-M7 é associada com mutações envolvendo o gene GATA-1, o qual é essencial para a diferenciação

eritrocitária e megacarioblástica. Essa alteração produz uma proteína GATA-1 mais curta (GATAs), contribuindo para a proliferação descontrolada de megacariócitos imaturos⁸.

A LMA-M7 em crianças com Síndrome de Down apresenta um ótimo prognóstico. Em contraste, crianças sem a síndrome apresentam uma doença mais heterogênea e com menor probabilidade de cura⁹. Todavia, existem alguns achados ao diagnóstico dos indivíduos com SD que se associam a um desfecho menos favorável, dentre eles: idade maior que quatro anos¹⁰ e contagem alta de leucócitos¹¹.

Além da LMA, os indivíduos com SD também apresentam uma predisposição para o desenvolvimento de LLA, visto que esse tipo de leucemia é 33 vezes mais frequente nessa população¹. A estimativa é de que a leucemia linfóide aguda em portadores de SD (LLA-SD) corresponda a 1-3% de todas as LLA¹².

A LLA-SD apresenta várias particularidades, visto que raramente acomete crianças abaixo de um ano de idade¹³ e as originárias de células T são bastante incomuns¹⁴. Geralmente, crianças com SD e LLA possuem as células B imaturas como precursor imunofenotípico (LLA-B)¹⁴, tendo baixa frequência de fusão dos genes ETV6/RUNX1, o que se associa a prognóstico desfavorável. No entanto, em crianças com LLA-B sem a síndrome, a fusão desses genes está presente em cerca 25% dos casos, relacionando-se com melhor sobrevida global¹².

Somado a isso, aproximadamente 30% dos indivíduos com SD e LLA, apresentam deleção do gene IKZF1, o qual está relacionado a um prognóstico desfavorável. Outro aspecto muito importante relacionado ao pior desfecho na LLA-SD é o aumento da toxicidade a alguns quimioterápicos, com maior frequência de mucosites^{8,14}. Ademais, as crianças com a síndrome, quando tratadas com corticosteroides, têm maior risco de desenvolver hiperglicemia, predispondo a complicações infecciosas⁸.

Desse modo, crianças com LLA-SD apresentam um cenário clínico mais adverso em comparação às crianças sem síndrome de Down. Contudo, características como idade maior

que 6 anos e leucometria menor que $10 \times 10^9/L$, estão associadas a um prognóstico clínico favorável¹⁵.

Constata-se, então, de forma significativa, as particularidades da leucemia na criança com Síndrome de Down. No entanto, após realização de uma extensa revisão de literatura nas principais bases de dados, a exemplo de PUBMED, SCIELO e MEDLINE, percebe-se uma escassez desses dados em países de recursos limitados como o Brasil. Isso demonstra a importância de realizar um estudo nessa população, para que sirva de alerta ao pediatra para uma maior vigilância desses pacientes.

OBJETIVO GERAL

Descrever as características sociodemográficas, clínicas e laboratoriais ao diagnóstico, as principais complicações do tratamento, a evolução clínica e o desfecho das crianças com SD e leucemia.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo, série de casos, descritivo, realizado a partir de informações retiradas do prontuário de pacientes com SD e leucemia aguda tratados na Unidade de Oncologia Pediátrica de um hospital de referência em Recife-PE no período de outubro de 2008 a dezembro de 2021. A população foi composta por crianças e adolescentes acompanhados no serviço de oncologia pediátrica do IMIP.

Os critérios de inclusão foram: diagnóstico de SD e leucemia; admissão no serviço de oncologia pediátrica do IMIP e tratamento no período de janeiro de 2008 e dezembro de 2021; idade menor que 19 anos. Os critérios de exclusão foram: pacientes que tiveram o diagnóstico no serviço do IMIP e que perderam seguimento ou foram transferidos para outro serviço; crianças admitidas em outros serviços de Oncologia e transferidas ao IMIP.

Foram avaliadas variáveis demográficas como: idade e sexo. As variáveis clínicas incluíram: tipo de leucemia (LMA, LLA), comorbidades, sintomatologia, características laboratoriais (hemograma, citomorfologia FAB e biologia molecular), complicações do tratamento (neutropenia febril, infecção do trato respiratório, infecção fúngica visceral, mucosite), evolução/desfecho (cura, óbito, recidiva) e causa do óbito.

Um banco de dados foi construído com as variáveis do estudo digitados em planilha de *Excel* e apresentados como contagens, porcentagem, média, desvio padrão e mediana. As informações coletadas foram revisadas, tabuladas, analisadas e submetidas ao programa R versão 4.0.0. Foram consideradas as prerrogativas da resolução 510/16 do conselho Nacional

de Saúde e o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética local sob o número 51398321.9.0000.5201.

RESULTADOS

De um total de 23 pacientes com leucemia aguda, 13 (56,5%) apresentavam leucemia mieloide aguda (LMA) e 10 (43,5%) apresentavam leucemia linfóide aguda (LLA) (tabela 1).

Leucemias agudas

Percebeu-se que, ao diagnóstico, os sintomas mais comuns foram palidez, hepatoesplenomegalia, manifestações hemorrágicas e febre. Em relação aos achados laboratoriais: a maioria (81%) apresentava leucócitos abaixo de 50.000/ μ L. Demais achados podem ser encontrados na tabela 2. No que se refere às complicações do tratamento, neutropenia febril ocorreu em 21 (91,3%), infecção do trato respiratório em 12 (52,2%) e sepse em 10 (43%). Quanto à evolução, 15 (65,2%) atingiram cura, cinco (21,7%) cursaram com recidiva e oito (34,5%) faleceram, sendo 87,5% (sete) das mortes secundárias a choque séptico.

Leucemia mieloide aguda da Síndrome de Down (LMA-SD)

Do total de pacientes com LMA, sete (53,8%) eram do sexo masculino e seis (46,1%) do sexo feminino. A média de idade ao diagnóstico foi de 1,4 ano e a mediana foi de 1 ano e 5 meses. Nove (69,2%) apresentavam comorbidades. Dentre as comorbidades, a cardiopatia congênita estava presente em oito (61,5%) pacientes e um (7,7%) apresentava malformação do trato urinário. Todos apresentavam citomorfologia FAB do tipo M7 (100%). Sete pacientes (53,8%) tiveram a leucemia mieloide precedida por síndrome mielodisplásica e seis não passaram por esta fase. Sinais clínicos e achados laboratoriais vide tabela 3.

Dentro do espectro de biologia molecular dos LMA-SD, todos (100%) foram negativos para as translocações testadas no serviço: t(8;22), t(9;11), t(15;17) e Inv(16). As complicações mais comuns no tratamento foram neutropenia febril, infecção do trato respiratório, diarreia e sepse (vide tabela 3). Com relação aos desfechos, 69,2% dos pacientes foram curados, 15,4%

apresentaram recidiva da doença e 30,7% evoluíram para óbito. Dentre as causas de óbito, três apresentaram choque séptico (75%) e um choque cardiogênico (25%).

Leucemia linfoide aguda da Síndrome de Down (LLA-SD)

Do total de pacientes com LLA, sete (70%) eram do sexo masculino. A média de idade ao diagnóstico foi de 4,5 anos e a mediana 5 anos, variando de 2 a 13 anos. Seis (67,7%) pacientes apresentavam comorbidades. Dentre as comorbidades, cinco (55,5%) possuíam cardiopatia congênita e um (11,1%) apresentava disfunção tireoidiana. De achados clínicos ao diagnóstico os principais achados foram: hepatomegalia, manifestações hemorrágicas, palidez cutânea, esplenomegalia e febre (vide tabela 4).

DISCUSSÃO

O presente estudo avaliou, de forma descritiva, 23 pacientes com leucemia e Síndrome de Down (SD). Tendo em vista que são duas doenças raras, justifica-se o tamanho reduzido da nossa casuística.

Apesar da escassez de estudos que contemplem a apresentação dos sintomas em pacientes com leucemia e Síndrome de Down, percebeu-se uma semelhança entre a apresentação clínica em crianças com e sem a Síndrome, assim como demonstrado em um estudo noruguês².

Ao contrário da LLA, a linfadenopatia palpável é incomum na LMA. Tal fato foi observado em nosso estudo, em que dois pacientes apresentaram adenomegalia cervical, ambos com leucemia linfoide aguda¹⁶.

Citopenias inexplicadas devem ser atentamente avaliadas pela possibilidade de doença onco-hematológica, principalmente em crianças com SD, as quais têm uma maior predisposição para mielodisplasia e leucemias. Portanto, é importante a vigilância clínico-hematológica, sendo o hemograma o principal exame para nortear a necessidade de

investigação complementar. Pesquisa nórdica relatou que 76,5% das crianças com leucemia e SD apresentaram hemoglobina menor que 10g/dL, 70% com plaquetometria inferior a 50.000/ μ L e 94,6% tinham o leucograma abaixo de 50.000/ μ L², o que foi concordante com nosso estudo, com destaque para leucometria maior que 50.000/ μ L em 81% dos pacientes. Esse último parâmetro é um importante fator prognóstico nas crianças com leucemia linfóide aguda, pois a hiperleucocitose correlaciona-se com pior prognóstico. As duas crianças com LLA-SD que apresentaram contagem leucocitária acima de 50.000/ μ L, no nosso estudo, evoluíram para óbito.

Nos pacientes que possuem LMA-SD, percebeu-se, na nossa pesquisa, uma distribuição quase unânime entre os sexos, sendo igual ao que foi visto em um estudo irlandês, que possuiu uma amostra de 25 crianças e também não houve prevalência entre os sexos¹⁷.

De acordo com a literatura, os pacientes com LMA-SD apresentam uma faixa etária menor do que os pacientes com LLA-SD. Esse achado foi concordante com nosso estudo e com um levantamento americano de uma série de 112 pacientes, em que a idade mediana dos pacientes foi de 1,8 anos¹¹.

Em relação à citomorfologia FAB, o subtipo M7 esteve presente na totalidade (100%) das crianças avaliadas em nosso estudo. Isso foi concordante com pesquisa alemã na qual 97% da amostra apresentava o subtipo M7¹⁸.

Dentre as complicações, a literatura alemã relata que pacientes com LMA-SD são mais suscetíveis à toxicidade ao tratamento, especialmente se receberem quimioterapia intensiva. O uso de quimioterapia em doses menores do que para os pacientes não-SD resulta em taxas de sobrevivência superiores a 85%, já que crianças com síndrome de Down são especialmente responsivas à quimioterapia. Entretanto, uma série de casos com 61 pacientes relatou que 59 tiveram infecção grave mesmo com a quimioterapia nas doses ideais para essa população. Essa taxa se aproxima do nosso levantamento, já que as infecções foram bastante prevalentes. Essa

informação nos faz ratificar a necessidade de novas pesquisas para avaliar a dose ideal de quimioterápicos nessa população, assim como o maior suporte de terapia intensiva nos quadros infecciosos nesses pacientes¹⁹.

Quanto ao prognóstico da LMA-SD, um levantamento americano revelou que o primeiro e provavelmente o mais importante fator prognóstico na apresentação foi a idade ao diagnóstico. Pacientes com LMA-SD com idade acima de 4 anos demonstraram ter resultados significativamente piores e, por isso, são considerados de alto risco. Alguns estudos postulam que a SMD se enquadra como um fator de pior prognóstico, apesar de controversos com outros estudos. Nossos achados não apresentaram nenhum paciente com diagnóstico acima de 4 anos, mas, apesar disso, 75% dos óbitos do nosso estudo foram precedidos por SMD.²⁰ Todavia, dois (15,4%) tiveram recidiva da doença e não se observou qualquer um desses fatores.

A literatura mostra que pacientes com LMA-SD têm sobrevida global em torno de 80%, enquanto que crianças não-SD, com subtipos de LMA equivalentes, 35%. Na maioria das vezes, as crianças sem a síndrome não são curadas com quimioterapia, necessitando de transplante de medula óssea (TMO). Nosso estudo reafirma essa percepção, já que o percentual de sobrevivência foi em torno de 70% e nenhum paciente precisou de TMO¹⁹.

Quanto aos pacientes com leucemia linfóide aguda, no nosso estudo, somente 30% das crianças com LLA-SD eram do sexo feminino. Isso veio de encontro com os achados de uma pesquisa italiana²¹ e um estudo alemão²², ambos com amostras de 120 e 61, respectivamente, em que o sexo feminino representou 55% dos casos.

Em relação à idade ao diagnóstico dos pacientes com LLA-SD, a pesquisa alemã²² e um estudo argentino¹⁴ observaram medianas de idade de, respectivamente, 6,03 e cinco anos e nove meses, enquanto nossa pesquisa mostrou uma mediana de 5 anos. Nos três estudos supracitados e em outra pesquisa americana¹³ não houve pacientes com LLA-SD com idade inferior a um ano, assim como o nosso, em que a idade mínima foi 2 anos. Desse modo,

podemos afirmar que a LLA-SD em menores de um ano é bastante rara^{13,21}, predominando a LMA-SD. Do mesmo modo que a LLA-SD apresenta suas particularidades em relação à faixa etária dos pacientes, ela também possui individualidades acerca da imunofenotipagem.

A prevalência de LLA-B e LLA-T na síndrome de Down, de acordo com os estudos observados, foi de 92,2% e 0-7,8%, respectivamente^{2,13}. Esses dados foram concordantes com nossa descrição. Assim como a imunofenotipagem, a biologia molecular nas crianças com SD também tem características próprias.

A fusão dos genes ETV6/RUNX1, a qual se origina da translocação (12;21), de acordo com a literatura, varia entre 6-11% nos pacientes com LLA e síndrome de Down, enquanto nos pacientes sem SD, ela está presente em 20-30% dos casos^{14,15,23}. No nosso estudo, essa fusão foi encontrada em dois (20%) dos pacientes, podendo essa diferença ser devido à pequena amostra. Desse modo, pode-se afirmar que essa fusão é menos frequente em pacientes com SD; no entanto, quando presente, associa-se a bom prognóstico.

Ambas as crianças com a translocação (12;21) estão curadas até o momento presente, o que corrobora com os achados de um estudo multicêntrico internacional, que afirma que pacientes com essa translocação têm uma sobrevida geral de 97%¹⁵.

Em contraste, a fusão BCR/ABL, decorrente da translocação (9;22), é preditora de desfecho desfavorável. Essa fusão é de baixa frequência em pacientes com SD (0-0,7%)^{15,23}, o que foi corroborado por nosso estudo, em que apenas uma (10%) das crianças a possuía, apresentando recidiva e evoluindo para o óbito.

Segundo a literatura, a prevalência de mucosite grave secundária ao uso do quimioterápico metotrexato (MTX), na LLA-SD, variou entre 16-21,3%^{22,24}, o que é concordante com nosso estudo. Essa informação ratifica que os pacientes com LLA-SD são mais propensos a desenvolver toxicidade à quimioterapia, o que aumenta o risco de infecções¹³.

Pelo fato de complicações infecciosas serem mais frequentes nesses indivíduos, as crianças com LLA-SD apresentam uma mortalidade relacionada ao tratamento mais alta.

A principal causa de mortalidade relacionada ao tratamento, nesses pacientes, é infecção¹⁵. Uma pesquisa argentina mostrou que a causa do óbito de todos os pacientes foi infecção¹⁴, o que também foi achado na nossa pesquisa. A alta prevalência de infecções, infelizmente, está associada a elevada letalidade.

A literatura mostra uma mortalidade de 30,2%¹³ e uma chance de recaída de 20,4%¹⁴ nos pacientes com LLA e Síndrome de Down, o que condiz com nosso estudo. A sobrevida global em 10 anos dos pacientes com leucemia linfóide aguda e SD é menor do que os sem SD (68% e 77%, respectivamente)¹³.

É preciso destacar os principais contributos da nossa pesquisa. Não foram encontrados estudos nacionais acerca de leucemias agudas em crianças com Síndrome de Down, sendo nosso estudo inovador nessa temática. Além disso, houve acompanhamento de mais de uma década de determinados pacientes em serviço de referência em oncologia infantil no Nordeste. Desse modo, mostramos a importância de que mais estudos brasileiros sejam realizados a respeito desse assunto.

Importante relatar, portanto, algumas limitações do estudo. Por ter sido realizado em um único centro, o pequeno tamanho amostral deste estudo descritivo limita a generalização e a comparação com outros estudos. Além disso, por se tratar de um estudo retrospectivo, alguns pacientes não tinham todas as informações necessárias nos prontuários, por serem muito antigos no serviço.

Por fim, essa pesquisa serve como um alerta ao pediatra, chamando a atenção para as manifestações clínicas e achados laboratoriais comuns dos pacientes com leucemia e Síndrome de Down, visto que essa população apresenta um risco aumentado de desenvolver leucemias agudas.

REFERÊNCIAS

1. Caires Viana R, Ribeiro Gonçalves M, Luís Vivas de Almeida A, et al. *LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EM CRIANÇAS COM SÍNDROME DE DOWN: Uma Revisão Da Literatura Sobre Os Aspectos Biológicos e Genéticos.*; 2015.
2. Zeller B, Gustafsson G, Forestier E, et al. Acute leukaemia in children with Down syndrome: A population-based Nordic study. *Br J Haematol.* 2005;128(6):797-804. doi:10.1111/j.1365-2141.2005.05398.x
3. Pui CH, Carroll WL, Meshinchi S, Arceci RJ. Biology, Risk Stratification, and Therapy of Pediatric Acute Leukemias: An Update. *Journal of Clinical Oncology.* 2011;29(5):551-565. doi:10.1200/JCO.2010.30.7405
4. Mendes LM. Perfil epidemiológico, incidência, mortalidade e sobrevida de crianças e adolescentes com leucemias em Pernambuco. Published online 2017. Accessed March 5, 2021. <http://docs.bvsalud.org/biblioref/coleciona-sus/2017/36453/36453-1648.pdf>
5. Karakurt N, Uslu İ, Aygün C, Albayrak C. Hematological disturbances in down syndrome: Single centre experience of thirteen years and review of the literature. *Turkish Journal of Pediatrics.* 2019;61(5):664-670. doi:10.24953/turkjped.2019.05.004
6. Laurent AP, Kotecha RS, Malinge S. Gain of chromosome 21 in hematological malignancies: lessons from studying leukemia in children with Down syndrome. *Leukemia.* 2020;34(8):1984-1999. doi:10.1038/s41375-020-0854-5
7. Roy A, Roberts I, Norton A, Vyas P. Acute megakaryoblastic leukaemia (AMKL) and transient myeloproliferative disorder (TMD) in Down syndrome: A multi-step model of myeloid leukaemogenesis. *Br J Haematol.* 2009;147(1):3-12. doi:10.1111/j.1365-2141.2009.07789.x

8. Xavier AC, Taub JW. EDITORIALS & PERSPECTIVES Acute leukemia in children with Down syndrome. *haematologica* |. 2010;(7):95.
doi:10.3324/haematol.2010.024968
9. Farias MG, Biermann MB. *Análise Morfológica, Imunofenotípica e Molecular Na Identificação Da Leucemia Megacariocítica Aguda (LMA-M7) Morphologic, Cytogenetic and Molecular Analyses in the Identification of Acute Megakaryocytic Leukemia (AML-M7)*. Vol 29.; 2007.
10. Timothy Caldwell J, Ge Y, Taub JW. Prognosis and management of acute myeloid leukemia in patients with Down syndrome. *Expert Rev Hematol*. 2014;7(6):831-840.
doi:10.1586/17474086.2014.959923
11. Khan I, Malinge S, Crispino JD. Myeloid leukemia in down syndrome. *Crit Rev Oncog*. 2011;16(1-2):25-36. doi:10.1615/CritRevOncog.v16.i1-2.40
12. Chauffaille M de LLF. L la em portadores de síndrome de down e TEL/AML1(ETV6/RUNX1). *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2009;31(5):305-306.
doi:10.1590/s1516-84842009000500003
13. Whitlock JA, Sather HN, Gaynon P, et al. Clinical characteristics and outcome of children with Down syndrome and acute lymphoblastic leukemia: A Children's Cancer Group study. *Blood*. 2005;106(13):4043-4049. doi:10.1182/blood-2003-10-3446
14. Garrahan JP, Pennella CL. Acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome: Comparative analysis versus patients without Down syndrome. *Arch Argent Pediatr*. 2018;116(4). doi:10.5546/aap.2018.eng.e500
15. Buitenkamp TD, Izraeli S, Zimmermann M, et al. Acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome: A retrospective analysis from the Ponte di Legno study group. *Blood*. 2014;123(1):70-77. doi:10.1182/blood-2013-06-509463

16. de Lima MC, da Silva DB, Freund APF, et al. Acute Myeloid Leukemia: Analysis of epidemiological profile and survival rate. *J Pediatr (Rio J)*. 2016;92(3):283-289. doi:10.1016/j.jpmed.2015.08.008
17. Dowling GP, Piccin A, Gavin KT, et al. A retrospective study of myeloid leukaemia in children with Down syndrome in Ireland. *Ir J Med Sci*. 2020;189(3):979-984. doi:10.1007/S11845-020-02181-Y/TABLES/2
18. Hassler A, Bochennek K, Gilfert J, et al. Infectious Complications in Children With Acute Myeloid Leukemia and Down Syndrome: Analysis of the Prospective Multicenter Trial AML-BFM 2004. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63(6):1070-1074. doi:10.1002/PBC.25917
19. Creutzig U, Reinhardt D, Diekamp S, Dworzak M, Stary J, Zimmermann M. AML patients with Down syndrome have a high cure rate with AML-BFM therapy with reduced dose intensity. *Leukemia*. 2005;19:1355-1360. doi:10.1038/sj.leu.2403814
20. Timothy Caldwell J, Ge Y, Taub JW. Prognosis and management of acute myeloid leukemia in patients with Down syndrome. *Expert Rev Hematol*. 2014;7(6):831. doi:10.1586/17474086.2014.959923
21. Arico M, Ziino O, Valsecchi MG, et al. Acute lymphoblastic leukemia and Down syndrome: Presenting features and treatment outcome in the experience of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP). *Cancer*. 2008;113(3):515-521. doi:10.1002/cncr.23587
22. Dördelmann M, Schrappe M, Reiter A, et al. Down's syndrome in childhood acute lymphoblastic leukemia: Clinical characteristics and treatment outcome in four consecutive BFM trials. *Leukemia*. 1998;12(5):645-651. doi:10.1038/sj.leu.2400989

23. Chessells JM, Harrison G, Richards SM, et al. Down's syndrome and acute lymphoblastic leukaemia: Clinical features and response to treatment. *Arch Dis Child*. 2001;85(4):321-325. doi:10.1136/adc.85.4.321
24. Benigno Montenegro R, Myriam Campbell B, Natalie Rodríguez Z. Leucemia linfoblástica aguda en pacientes portadores de síndrome de Down. *Rev Chil Pediatr*. 2012;83(1):58-67. doi:10.4067/S0370-41062012000100007

Tabela 1 – Tipo de leucemia aguda entre as crianças com Síndrome de Down

Variáveis	Total N = 23 (100%)
Leucemia mieloide aguda (LMA)	13 (56,5)
Leucemia linfóide aguda (LLA)	10 (43,5)

Tabela 2 – Características clínicas e laboratoriais ao diagnóstico em pacientes com leucemia aguda e Síndrome de Down

Variáveis	N (%)
Leucócitos (μL) ao diagnóstico	
< 50.000	17 (81,0)
> 50.000	4 (19,0)
Hemoglobina (g/dL) ao diagnóstico	
< 10	17 (81,0)
> 10	4 (19,0)
Plaquetas (μL) ao diagnóstico	
< 50.000	15 (71,4)
> 50.000	6 (28,6)
Características clínicas ao diagnóstico	
Palidez	13 (65,0)
Hepatomegalia	12 (60,0)
Esplenomegalia	9 (45,0)
Manifestações hemorrágicas	9 (45,0)
Febre	7 (35,0)
Quadro de infecção respiratória	3 (15,0)
Dor articular	3 (15,0)
Adenomegalia cervical	2 (10,0)
Dor abdominal	1 (5,0)

Tabela 3 – Leucemia mieloide aguda (LMA)

Variáveis	N (%)
Sexo	
Masculino	7 (53,8)
Feminino	6 (46,1)
Média de idade ao diagnóstico (anos)	1,4 (0-3 anos)
Apresentava comorbidades	
Cardiopatía congênita	9 (69,2)
Malformação do trato urinário	8 (61,5)
	1 (7,7)
Não apresentava comorbidades	4 (30,8)
Sintomatologia ao diagnóstico	
Palidez Cutânea	8 (66,7)
Hepatomegalia	6 (50,0)
Esplenomegalia	5 (41,7)
Manifestações hemorrágicas	4 (33,0)
Febre	4 (33,0)
Quadro de infecção respiratória	2 (16,7)
Dor articular	1 (8,3)
Leucócitos (/µL) ao diagnóstico	
< 50.000	12 (92,3)
> 50.000	1 (7,7)
Hemoglobina (g/dL) ao diagnóstico	
< 10	11 (84,6)
> 10	2 (15,3)
Plaquetas (/µL) ao diagnóstico	
< 50.000	11 (84,6)
> 50.000	2 (15,3)
Citomorfoloia FAB	
M7	13 (100,0)
A LMA foi precedida por SMD?	
Sim	7 (53,8)
Não	6 (46,2)
Biologia Molecular	
Negativo para translocações testadas	13 (100,0)
Alteração no GATAs1	0 (0,0)
Complicações do Tratamento	
Neutropenia febril	11 (84,5)
Infecção do trato respiratório	5 (38,5)
Sepse	5 (38,5)
Diarreia	5 (38,5)

Reação alérgica	3 (23,1)
Distúrbios hidroeletrólíticos	2 (15,4)
Broncoespasmo	2 (15,4)
Neutropenia febril	1 (7,7)
Lesão Renal Aguda	1 (7,7)
Plaquetopenia	1 (7,7)
Osteomielite	1 (7,7)

Evolução Clínica

Cura	9 (69,2)
Em curso de tratamento	0 (0,0)
Recidiva	2 (15,4)
Óbito	4 (30,7)

Causa do Óbito

Choque séptico	3 (75,0)
Choque cardiogênico	1 (25,0)

Tabela 4 – Leucemia linfóide aguda (LLA)

Variáveis	N (%)
Sexo	
Masculino	7 (70,0)
Feminino	3 (30,0)
Média de idade ao diagnóstico (anos)	4,5 (2-13 anos)
Apresentava comorbidades	
Cardiopatía congênita	5 (55,5)
Disfunção tireoidiana	1 (11,1)
Não apresentava comorbidades	3 (33,8)
Sintomatologia ao diagnóstico	
Palidez Cutânea	5 (62,5)
Hepatomegalia	6 (75,0)
Esplenomegalia	4 (50,0)
Manifestações hemorrágicas	5 (62,5)
Febre	3 (37,5)
Adenomegalia cervical	2 (25,0)
Dor articular	2 (25,0)
Quadro de infecção respiratória	1 (12,5)
Dor abdominal	1 (12,5)
Leucócitos (/µL) ao diagnóstico	
< 50.000	6 (75,0)
> 50.000	2 (25,0)
Hemoglobina (g/dL) ao diagnóstico	
< 10	7 (87,5)
> 10	1 (12,5)
Plaquetas (/µL) ao diagnóstico	
< 50.000	4 (50,0)
> 50.000	4 (50,0)
Citomorfoloia FAB	
L1	8 (80,0)
L2	2 (20,0)
Imunofenotipagem	
LLA precursor B	9 (90,0)
LLA de células T	1 (10,0)
Biologia Molecular	
Negativo para translocações testadas	7 (70,0)
Fusão ETV6/RUNX1	2 (20,0)
Fusão BCR/ABL	1 (10,0)

Complicações do Tratamento

Neutropenia febril	10 (100,0)
Infecção do trato respiratório	7 (70,0)
Sepse	5 (50,0)
Lesão renal aguda	4 (40,0)
Infecção fúngica visceral	3 (30,0)
Mucosite	3 (30,0)
Diarreia	2 (20,0)
Distúrbios hidroeletrólíticos	2 (20,0)
Reação alérgica	1 (10,0)
Plaquetopenia	1 (10,0)
Abscesso em região intraglútea	1 (10,0)
Flebite	1 (10,0)
Síndrome de lise tumoral	1 (10,0)

Evolução Clínica

Cura	5 (50,0)
Em curso de tratamento	1 (10,0)
Recidiva	3 (30,0)
Óbito	4 (40,0)

Causa do Óbito

Choque séptico	4 (100,0)
----------------	-----------
