

SÍNDROME DE DOWN E CÂNCER INFANTIL*

Down syndrome and childhood cancer

JULIANA GAIOTE¹, MARIA F. OLIVEIRA¹, GIOVANA F. DORO¹, LUIZ F. LOPES²

Resumo

A Síndrome de Down (SD) é uma anomalia genética caracterizada pela trissomia do cromossomo 21 (47XX, +21 ou 47XY, +21). É descrita como presente em um indivíduo para cada 700 nascidos vivos e apresenta um fenótipo muito característico. A SD está associada a um risco elevado de desenvolvimento de malignidades hematológicas. Em contrapartida, o risco de desenvolvimento de tumores sólidos é menor em crianças com SD quando comparadas a crianças não SD. Para a elucidação de tais particularidades relacionadas à SD, estudos têm sido realizados na tentativa de esclarecer os mecanismos de predisposição às leucemias e resistência a certos tipos de câncer

Palavras-chave: Síndrome de Down; Neoplasias; Criança.

Keywords: Down Syndrome; Neoplasms; Children.

1. Acadêmica do Curso de Medicina da Universidade de Taubaté - UNITAU e membro da Liga de Oncologia da UNITAU.

2. Médico Assistente do Departamento de Pediatria do Centro de Tratamento e Pesquisa, Hospital do Câncer, A.C. Camargo, da Fundação Antonio Prudente, Mestre e Doutor em Ciências Médicas com área de concentração em Hematologia pela UNICAMP. Professor do Curso de Pós-Graduação em Oncologia da Fundação Antonio Prudente.

Endereço para correspondência: Juliana Gaiote - Rua Padre Diogo Antonio Feijó, 125, Apto 51 - Centro - Taubaté - SP - Tels.: (12) 233-4793 - (11) 9844-7574 - (11) 4990-4508 - CEP 12.030-160 - e-mail: julianagaiote@ig.com.br

Introdução

A Síndrome de Down foi inicialmente descrita por John Langdon Haydon Down, em 1866, a partir da observação de características fenotípicas específicas em um grupo por ele denominado "tipo Mongol de Idiota"¹. Atualmente esta denominação foi substituída pelo termo Síndrome de Down (SD) ou trissomia do cromossomo 21 (47XX, +21 ou 47XY, +21)². Com a descoberta do DNA e da elucidação de sua estrutura feita por Watson e Crick, em 1953, em 1959, a trissomia do cromossomo 21 (Cr 21) foi associada à SD, após a descoberta deste cromossomo por Jerome Lejeune (Paris)³ e Patrícia Jacobs (Escócia)⁴. Após 41 anos de pesquisas, no dia 18/05/2000, o seqüenciamento completo do cromossomo 21 foi publicado⁵.

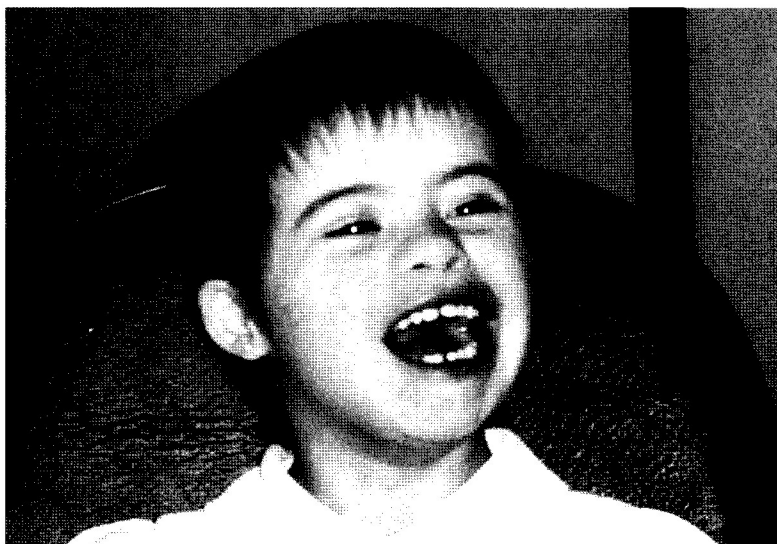
Desde 1976 um conjunto de características fenotípicas tem sido descritas⁶, conferindo a este grupo de portadores uma condição complexa do ponto de vista clínico.

* Instituição à qual o trabalho está vinculado: Centro de Tratamento e Pesquisa, Hospital do Câncer, A C Camargo da Fundação Antonio Prudente.

Tal síndrome é descrita como presente em um indivíduo para cada 700 nascidos vivos⁷.

Além disso, esta Síndrome está associada a um risco aumentado de desenvolvimento de malignidades hematológicas⁷. Trabalhos recentes apontam um risco 10 a 20 vezes maior de leucemia linfóide aguda (LLA) e leucemia mielóide aguda (LMA) em crianças com SD quando comparadas a crianças não-SD⁸⁻¹², porém aquelas, quando tratadas adequadamente, apresentam um índice de cura maior do que as últimas¹³⁻¹⁴. Em contrapartida, a trissomia do cromossomo 21 confere um risco diminuído de tumores sólidos em crianças e de carcinomas em adultos¹⁵⁻²⁰.

A partir de tentativas de classificação funcional de genes presentes no cromossomo 21, estudos estão em andamento para melhor elucidar os mecanismos de predisposição às leucemias e resistência a certos tipos de câncer²¹. A presença de genes leucemogênicos e vários genes supressores de tumor no cromossomo 21 apontam a Síndrome de Down como modelo para o estudo dos aspectos gerais da carcinogênese¹³. Em vista da importância do assunto, realizamos um levantamento via Internet por meio do site www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed, usando as seguintes palavras-chave: Down Syndrome and Cancer, Down Syndrome and Leukaemia, Down Syndrome and Acute Lymphoblastic Leukaemia, Down Syndrome and Acute Myeloid Leukaemia e Down Syndrome and Acute Megacaryocytic Leukaemia. Levantamos pesquisas relativas à Síndrome de Down, Câncer e Leucemias desde 1960 até 2002. Durante as décadas de 60 e 70, o número



A Síndrome de Down (SD) é uma anomalia genética caracterizada pela trissomia do cromossomo 21 (47XX, +21 ou 47XY, +21)

de artigos encontrados foi menor em relação às décadas seguintes. Nas décadas de 80 e 90 nota-se um aumento significativo no número de pesquisas, assim como no período de 2000 a 2002 (tabela 1), sugerindo relação com maiores descobertas nas áreas da Genética e Biologia Molecular.

Cromossomo 21

O Cr 21 apresenta uma densidade menor de genes do que a média dos cromossomos do genoma humano: 225 genes e 59 pseudogenes foram identificados^{5,21}. A distribuição dos genes no cromossomo é muito desigual. As regiões correspondentes ao braço curto, centrômero e os primeiros 5% do braço longo

Tabela 1 - Número de artigos publicados na literatura no período de 1960 a 2002 sobre Síndrome de Down e Câncer

	1960/1969	1970/1979	1980/1989	1990/1999	2000/2002
SD e Câncer	29	159	155	323	110
SD e Leucemia	35	101	77	171	1
SD e LLA	0	1	7	45	16
SD e LMA	3	15	8	27	15
SD e LMA-M7	0	0	14	45	18

Fonte consultada: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed

Tabela 2 - Comparação dos valores hematológicos do sangue periférico e idade em crianças com Síndrome de Down e Doença Mieloproliferativa Transitória (DMT) ou Leucemia Mielóide Aguda (LMA)

	DMT	LMA
Idade (escala média)	4 (0-34) dias	21 (6-30) meses
Média de Leucócitos x 1000	72.9 (26.8-248.6)	10 (1.8-40.6)
Média em % do total de Blastos	57 (20-89)	30 (0-68)
Hemoglobina (g/dl)	17.1(14.6-19.9)	9.3 (3.6-14.9)
Média de Plaquetas x 1000	137 (29-853)	38 (10-56)

Fonte: Adaptada da tabela 1 do artigo³²

do Cr 21 parecem não conter genes porque são regiões onde diferentes tipos de seqüências repetitivas são encontradas, além de serem compartilhadas por muitos outros cromossomos^{5,22}. A densidade do braço longo do Cr 21 não é inteiramente uniforme ao longo de seu comprimento, observando-se uma diferença surpreendente já que a metade proximal contém somente 58 genes, enquanto a metade distal apresenta 167 genes²³.

O estudo das correlações genótipo-fenótipo tem mostrado que nenhuma região distinta do Cr 21 pode ser associada a todos os componentes fenotípicos da SD, a qual apresenta-se como uma síndrome genética contígua, em que alguns grupos de genes estão mais envolvidos em realizar uma função relevante do que outros².

O entendimento da seqüência do Cr 21 ajuda a elucidar o mecanismo de todas as desordens monogênicas deste cromossomo, descobrindo genes e variações de seqüências funcionais que predispõem a um conjunto de doenças próprias ou conferem proteção contra o desenvolvimento de outras disfunções. A análise funcional dos produtos gênicos e a determinação da variação da seqüência do cromossomo é fundamental para tal elucidação²⁴.

Fenótipo

A SD pode ser diagnosticada ao nascimento ou logo depois por suas características dismórficas, que variam entre os pacientes, mas, apesar disso, produzem um fenótipo distinto²⁵. O resultado fenotípico corresponde a um conjunto superior a 30 características⁶.

Hipotonia pode ser a primeira anormalidade observada no recém-nascido. Os pacientes apresentam baixa estatura e braquicefalia, com um occipício achatado. O pescoço é curto, com pele redundante na nuca. A ponte nasal é plana, as orelhas apresentam baixa implantação e têm uma aparência dobrada típica. A boca é aberta, muitas vezes mostrando a língua sulcada e saliente. As mãos são curtas e largas, freqüentemente com uma única prega palmar transversa (denominada prega simiesca) e os quintos dedos defletidos (clinodactilia). Os dermatoglifos são altamente típicos (padrões das cristas dérmicas). Os pés mostram um amplo espaço entre o primeiro e o segundo dedo, com um sulco estendendo-se proximalmente na face plantar²⁵.

Observa-se também deficiência cardíaca congênita em aproximadamente um terço dos bebês nativos (do tipo comunicação atrioventricular devido ao defeito septal), anomalias do trato gastrointestinal (atresia duodenal e fístula traqueoesofágica), anormalidades do tônus neuromuscular, instabilidade da articulação atlantoaxial, elevada incidência de ataques epiléticos e alterações audiovestibulares e visuais^{2,25}.

As malformações cardíacas levam à morte no primeiro ano de vida em um terço dos indivíduos acometidos e outras malformações também podem causar morte prematura. No entanto, os pacientes que sobrevivem ao primeiro ano de vida atingem a idade adulta e muitos chegam à velhice. A instalação precoce da Doença de Alzheimer é comum em adultos com a trissomia do Cr21, observando-se os achados neuropatológicos típicos, como atrofia cortical, dilatação ventri-

cular e emaranhados de neurofibrilas, muitos anos antes da típica idade de início da Doença de Alzheimer na população geral²⁵⁻²⁶.

A maior causa de preocupação dos familiares das crianças com SD é o retardamento mental; embora no início da lactância o bebê não pareça ter atraso em seu desenvolvimento, este deve ser observado até o final do primeiro ano de vida. O quociente de inteligência costuma variar entre 25 e 50 nas crianças que chegam a realizar o teste. As mulheres afetadas ocasionalmente engravidam e aproximadamente metade de seus filhos tem a trissomia do Cr21²⁵.

Doença mieloproliferativa transitória (DMT)

A DMT, também chamada por alguns de Leucemia Transitória, é uma desordem²⁷ que ocorre em pacientes com SD^{10,27-28}, podendo ser detectada em mais de 10% deles^{13,27,29-30}. É uma síndrome semelhante a LMA, principalmente por terem clínica e morfologia indistinguíveis, incluindo a mieloproliferação clonal^{13,31}. Entretanto, diferem quanto à idade de início, com a DMT ocorrendo durante os primeiros dias de vida e a LMA manifestando-se normalmente após o primeiro ano^{10,31}. Além

disso, a DMT tende a apresentar hematócrito e contagem de plaquetas normais, enquanto LMA geralmente exhibe citopenias³¹. Na tabela 2, pode-se observar os valores hematimétricos e idade de acordo com o diagnóstico.

Outro critério para a distinção destas desordens é, principalmente, o desaparecimento espontâneo da DMT que ocorre, na maioria dos casos, nos primeiros três meses de vida^{27,29-30,33-35}, sendo que as crianças retornam aos parâmetros de normalidade depois disso³³, havendo hipóteses que tentam explicar esse fato^{27,36}. Por outro lado, estima-se que cerca de 20% a 30% dos bebês com SD e DMT desenvolverão Leucemia Megacarioblástica Aguda (LMA-M7) mais tardiamente^{10,27,29-30,36}.

Esta síndrome é caracterizada por uma proliferação clonal incontrolável de megacarioblastos^{29-30,32-33,36} com graus variados de diferenciação³², apresentando uma porcentagem menor de blastos na medula-óssea em comparação com o sangue periférico^{10,27,32-33}. Além disso, podemos observar diferentes estágios de trombocitopenia, anemia, hepato e esplenomegalia^{33,36}.

Apesar da DMT apresentar-se, na maioria dos casos, como uma desordem autolimitada, ela também

Tabela 3 - Porcentagem e número de crianças com doenças malignas com e sem Síndrome de Down

	Síndrome de Down		Não Síndrome de Down	
	n	%	n	%
Leucemia	186	95	5436	34
Linfoma	4	2	1778	11
Tumores de SNC	2	1	3870	24
Neuroblastoma	0	-	985	6
Tumor de Wilms	0	-	984	6
Sarcoma de partes moles	1	0,5	1002	6
Neoplasias malignas de ossos	0	-	850	5
Neoplasias malignas do fígado	0	-	135	1
Retinoblastoma	1	0,5	436	3
Tumor de células germinativas	2	1	429	3
Neoplasias malignas epiteliais	0	-	524	3

Fonte: Adaptada da tabela 3 do artigo¹³.

Tabela 4 - Número de crianças com Leucemia Linfóide Aguda (LLA) com e sem Síndrome de Down de acordo com características clínicas e laboratoriais (%)

	SD	Não-SD
	N = 232	N = 13.142
Pacientes do sexo masculino	53	57
< 1 ano de idade	0.4	3.0
Leucócitos (x 10 ⁹ /L)	43	47
LLA de células T	3.1	13
Massa mediastinal	2.6	8.7
Envolvimento do SNC	0	4.1
Hiperdiploidia	9.7	25

Fonte: Adaptado da tabela 3 do artigo¹⁹.

pode manifestar-se como forma severa caracterizada por fibrose hepática³³, hidropisia, e/ou falência cardiopulmonar, podendo até mesmo ser letal^{30,33}. Estas complicações têm sido associadas principalmente à infiltração tecidual por células leucêmicas³⁰, particularmente no coração^{32,33}. O óbito ocorre por disseminação dessas células pelo revestimento intravascular³², por falência hepática e/ou cardiopulmonar^{32,37-38} e se dá tipicamente nos primeiros meses de vida³².

Os mecanismos responsáveis pela origem da DMT ainda não estão bem elucidados, porém, sabe-se que ela se dá por uma citogenética anormal do Cr 21³⁶ e está ligada à presença de uma cópia extra desse cromossomo¹⁰. Além disso, sabe-se que as células da DMT raramente demonstram atividade telomérica, o que nos leva a associar a ação da telomerase com a proliferação leucêmica maligna²⁷.

Alguns estudos sugerem que diferenças na frequência de polimorfismos de genes relacionados ao folato podem ser fatores que predis põem crianças com SD a DMT e LMA³⁶, sendo que alguns autores têm apontado a região 21q11.¹⁻² do braço longo do Cr21 como localização mais provável dos genes responsáveis por tal predisposição. Outra região candidata está próxima ao 21q²², na região distal do cromossomo. Nesta região, encontra-se o gene FPDMM causador de uma desordem plaquetária e oferece propensão para o desenvolvimento tardio da

LMA³⁹⁻⁴⁰. Ainda nesta região está o gene AML-1 envolvido com várias formas de leucemia, sendo ele essencial para que o feto tenha uma hematopoiese hepática normal³².

Ito et al.⁴¹ descobriram que o gene GATA-1 do RNA-m foi expresso em todos os pacientes com DMT por eles examinados. O GATA-1 é um componente imprescindível para a maturação megacariocítica e esses autores também demonstraram que camundongos com deficiência de GATA-1 exibiram trombocitopenia e proliferação desregulada de células megacariocíticas progenitoras⁴²⁻⁴³. Outros autores têm apontado mais especificamente o éxon 2 de GATA-1 como o local das mutações, concluindo que GATA-1 está envolvido com o início da proliferação clonal megacarioblástica ou com a progressão para LMA -M7^{28,44}.

Maiyauchi et al.⁴⁵ sugeriram que o clone leucêmico originado da hematopoiese fetal localiza-se no fígado, uma vez que na DMT o clone é derivado de células hematopoiéticas hepáticas fetais em vez de derivar da medula óssea^{32,33}.

Quanto à regressão da DMT, alguns autores sugerem que há uma perda da atividade telomérica necessária para a proliferação leucêmica²⁷ e outros autores sugerem que seja pela ocorrência de apoptoses auto-induzidas das células blásticas, mediadas pelo superóxido-dismutase³⁶.

A intervenção em crianças com DMT só é feita nos casos de doença severa, para que esta seja controlada, até que sua regressão comece espontaneamente³². A quimioterapia só é indicada aos lactentes com função vital comprometida¹³, com hiperleucocitose, órgãos envolvidos com sinais de deterioração, hidropisia fetal ao nascimento, evidência de doença hepática colestatia progressiva ou persistente, doença cardiopulmonar grave e disseminação no revestimento intravascular³²⁻³³.

Os pacientes com SD e DMT têm uma sensibilidade aumentada a doses baixas de quimioterapia com citarabina (Ara-C)⁴⁶⁻⁴⁹ sendo este capaz de, sozinho, afetar a história natural da DMT³², tratando com sucesso os casos de fibrose hepática, possivelmente devido à destruição direta dos megacarioblastos³³. Além disso, as crianças que desenvolvem LMA-M7 após a DMT têm taxas extremamente altas de sobrevida com terapia baseada em Ara-C, comparando com os pacientes SD-LMA sem história progressiva de DMT^{33,36}.

Síndrome de Down e as neoplasias na infância

Há uma complexa relação entre o Cr 21 humano e o câncer, já que a trissomia do Cr 21 proporciona freqüentes alterações malignas em células hematológicas de crianças e adultos euplóides², oferecendo um risco aumentado de leucemia nos indivíduos com SD¹³.

A trissomia ou polissomia do Cr 21 manifesta-se como anomalia citogenética única ou em combinação com outras aberrações cromossômicas e está presente em 23% de todos os adultos e crianças com LLA. Uma em cada 30 crianças com SD apresenta possibilidade de diagnóstico de LLA, Síndrome Mielodisplásica, LMA e/ou DMT. Crianças com SD apresentam uma maior probabilidade de desenvolver algum tipo de leucemia quando comparadas a crianças não-SD².

A trissomia do Cr 21 parece conferir proteção contra o desenvolvimento de tumores sólidos^{2,13}, pois alguns estudos sugeriram um risco abaixo do esperado para o aparecimento de tumores sólidos nas crianças com SD⁵⁰⁻⁵², como foi publicado pelo

Registro Inglês de Tumores Infantis que identificou somente sete pacientes com SD entre os 11.000 casos de tumores sólidos infantis⁵⁰. Em pesquisa realizada em Massachusetts, EUA, de 2.421 crianças com SD houve um relato de 23 casos de leucemia e nenhum de tumores sólidos⁵³. Em adultos com SD há também pesquisas mostrando um risco diminuído para o aparecimento de tumores sólidos^{15,54}, com o sexo feminino apresentando um número significativamente menor em relação ao sexo masculino, principalmente devido à ausência de câncer de mama nas mulheres com SD¹⁹.

As crianças com SD raramente apresentam neuroblastoma e Tumor de Wilms². Isto foi demonstrado numa revisão européia, em que foram analisados 6.724 casos de neuroblastoma, não se encontrando nenhuma criança com SD⁵¹. Também no Japão nenhum caso de neuroblastoma foi diagnosticado em trabalho recentemente publicado⁵⁵. Igualmente, num estudo com 5.854 pacientes com tumor de Wilms, nenhuma criança apresentava SD⁵². A hipótese para ausência de neuroblastoma em crianças com SD pode ser devida a uma produção excessiva da proteína S-100b que é codificada pelo Cr 21. Esta proteína induz a diferenciação de células neurais e a inibição do crescimento em linhagens celulares de neuroblastoma⁵¹. Há na literatura descrição de neuroblastoma in situ, intra-útero ou em recém-nascidos, nos quais estes tumores não sofreriam diferenciação, não chegando a ser diagnosticados⁵⁶.

Em adultos com trissomia do Cr 21 raramente são relatados cânceres ginecológicos, do trato digestório e de mama. Estas variedades neoplásicas também são significativamente menos descritas se comparadas às incidências nos indivíduos euplóides da mesma faixa etária².

Duas regiões distintas no Cr 21 regiões q11-q21 e 21q22 parecem estar envolvidas na menor incidência de câncer de pulmão e adenocarcinoma de estômago em indivíduos SD, indicando a presença de pelo menos três genes supressores envolvidos⁵⁷⁻⁵⁹.

Dentre as neoplasias que acometem a SD, os linfomas I6 são descritos mostrando um predomínio para o sexo masculino (dez pacientes homens para duas mulheres^{16,37}).

A associação entre a SD e o tumor de células germinativas testiculares pode estar aumentada nesta população⁶⁰, o que é demonstrado em vários artigos e na tabela 3^{61,62}. As concentrações de gonadotrofinas estão aumentadas nos indivíduos com SD e isso pode estar associado a um risco aumentado de tumores de células germinativas extragonadais¹³. Oncogenes localizados no Cr 21, como o *ets-2*, também podem estar envolvidos nesta predisposição¹⁹. Também tem sido sugerido risco aumentado para o câncer de ovário¹⁹; no entanto, raros casos foram publicados⁶².

Leucemia mielóide aguda e síndromes mielodisplásicas

Os sinais e sintomas da síndrome mielodisplásica (SMD) são mais insidiosos do que os da leucemia aguda, e o diagnóstico pode ser feito incidentalmente, já que estes sinais e sintomas são inespecíficos, normalmente resultantes da pancitopenia característica. Crianças sintomáticas frequentemente apresentam sinais de falência medular, incluindo palidez, fadiga, hemorragias, petéquias e infecções⁶³.

Atualmente, as síndromes mielodisplásicas (SMD) e a leucemia mielóide aguda (LMA) são consideradas a mesma doença para crianças com SD, embora no passado fossem diferenciadas com base na contagem de blastos na medula óssea (abaixo ou acima de 30%). A medula óssea, em muitas crianças com SD e LMA/SMD, é fibrótica e a avaliação da contagem de blastos pode ser difícil, uma vez que, ao aspirar a medula, pouco material é obtido devido à intensa fibrose ou também à presença de sangue aspirado que pode contaminar o esfregaço, prejudicando a análise.

As crianças com SD e com SMD/LMA têm características diferentes das crianças que não têm SD. A trombocitopenia isolada é uma característica comum. Ao diagnóstico, tanto a contagem de plaquetas quanto a contagem de leucócitos periféricos estão baixas e as células blásticas têm características morfológicas e antigênicas de megacarioblastos¹³.

As crianças com SD e com SMD/LMA têm a taxa de sobrevivência aumentada comparando com as crianças que não têm SD quando tratadas com protocolos contendo Ara-C, sendo este o melhor agente utilizado nestas condições. Os mieloblastos da SD são aproximadamente dez vezes mais quimiossensíveis ao Ara-C em

comparação aos mieloblastos dos pacientes que não têm SD^{13,64}.

Sendo assim, as crianças com SD podem ser submetidas à terapia de baixa intensidade e curta duração¹³, sem a utilização do transplante de medula óssea⁴⁶, porém, em caso de quimioterapia em doses insuficientes há risco de recaídas⁵⁴.

Leucemia megacarioblástica (LMA-M7)

Enquanto nos adultos a LMA-M7 representa 3% das LMA, e nas crianças ela representa 5% a 10% das LMA infantis, nas crianças com SD e menores de dois anos de idade a LMA-M7 é a mais comum dentre as LMA⁶⁵⁻⁶⁶, tendo uma incidência 400 a 500 vezes maior²⁷. Quando comparamos o prognóstico de crianças com LMA-M7 sem SD com as crianças com SD, estas últimas têm um prognóstico melhor³².

A maior parte dos casos de crianças SD com LMA-M7 é precedida por uma história de DMT no período neonatal, aparecendo durante os primeiros quatro anos de vida após esta fase^{10,27}. Isto se dá pelas prováveis mutações adicionais ocorridas em células leucêmicas na proliferação inicial da DMT levando a uma proliferação sustentada que finalmente manifesta-se como LMA-M7^{27,36}.

Sabemos que as LMA-M7 pediátricas estão associadas com a translocação do Cr 1 com o Cr 22 [t(1;22)] e expressão de uma proteína de fusão mutante. Entretanto, as alterações que promovem a LMA-M7 em crianças com SD ainda permanecem indefinidas⁶⁷, apesar de alguns estudos terem tentado demonstrar a associação destas alterações com alguns fatores, tais como o gene WT1, a telomerase, o gene P53 e com o gene GATA-1¹⁰.

O gene P53 apresenta alterações em vários tipos de leucemias⁶⁸⁻⁷⁴, e de forma especial está comumente alterado na leucemogênese associada com SD ou na transcrição da DMT para LMA-M7³⁰. Por outro lado, a frequência de mutações desse gene parece ser substancialmente menor nos tumores pediátricos comuns³⁰.

Leucemia linfóide aguda

A leucemia linfóide aguda (LLA) resulta de uma expansão clonal de células progenitoras leucêmicas da

linhagem linfoblástica e apresenta palidez, infecções, sangramentos e dores ósseas como sinais e sintomas mais comuns. Crianças com SD têm, pelo menos, 10 a 20 vezes mais chance de desenvolver LLA quando comparadas a crianças cromossomicamente normais⁷⁵. Alguns fenótipos da SD podem estar relacionados a distúrbios na regulação gênica devido à presença de material cromossômico extra, e não especificamente a genes particulares⁷⁶.

Anomalias do Cr 21 são comumente encontradas em células leucêmicas de crianças com LLA. O achado citogenético mais freqüente em LLA infantil é a translocação t(12;21), envolvendo o gene TEL do Cr 12 no braço curto, na posição 13 (12p13) e o gene AML1 do Cr 21 no braço longo, na posição 22 (21q22)⁷⁷. Esta translocação tem sido encontrada em 16% a 36% dos casos de LLA pediátrica e em alguns estudos está associada a uma resposta favorável ao tratamento⁷⁸.

Em crianças com SD e com LLA, o rearranjo TEL/AML1 é infreqüente. Outra translocação comum em LLA t(1;19)(q23;p13) também é rara na SD. Em contrapartida, raras anormalidades citogenéticas, como t(8;14)(q11;q32) e um cromossomo X extra como única anormalidade pode ser mais comum em LLA associada à SD¹³.

A LLA em crianças com SD apresenta muitas das características clínicas da mesma doença em pacientes sem SD como mostradas na tabela 4, a utilização de terapia intensiva torna o período de sobrevida semelhante nestes pacientes¹³. Além disso, o risco de reincidência da LLA em pacientes SD é similar ao de outras crianças⁷⁸.

Crianças com SD são conhecidas por serem vulneráveis à infecção e, quando tratadas para LLA, são muito

sensíveis ao metotrexato⁷⁸. O acúmulo deste antimetabólito em linfoblastos está associado ao número de cópias do Cr 21 e pode explicar a toxicidade aumentada em pacientes com SD¹³.

O tratamento quimioterápico determina uma toxicidade mais severa em indivíduos com SD, sendo que as mortes associadas ao período de indução são mais freqüentes nesse grupo. O excesso de toxicidade é expresso, principalmente, como mucosite e profunda mielossupressão após o tratamento com metotrexato¹³.

Conclusão

A SD tem sido descrita como área de interesse na literatura, principalmente na última década.

Crianças com SD apresentam maior risco de desenvolver Leucemias Agudas. Em contrapartida, o desenvolvimento de tumores sólidos em crianças com SD é mais raro do que em pacientes sem SD nesta faixa pediátrica.

Estudos de biologia molecular e genética trouxeram avanços no conhecimento dessas particularidades da SD, permitindo tratar de forma diferenciada, diminuindo a toxicidade do tratamento e aumentando a sobrevida.

Pacientes pediátricos com SD devem ser vistos com potencial chance de cura para o câncer infantil, desde que consideradas as particularidades biológicas e clínicas que envolvem a síndrome.

Agradecimentos

Às bibliotecárias do Centro de Tratamento e Pesquisa, Hospital do Câncer, A. C. Camargo da Fundação Antonio Prudente.

A Mario Douglas Azolino.

Summary

Down Syndrome is a genetic disorder characterized by an additional chromosome 21, or trisomy 21(47xx, +21 ou 47xy, +21) supposedly occurring once in every 700 live births. It also presents a very characteristic phenotype. Down Syndrome is associated to a higher risk of developing hematological malignities. On the other hand, children with DS present less risk of developing solid tumor (when compared to children without Ds). In order to explain such peculiarities concerning DS, a good deal of research has been done in an attempt to clarify mechanisms of predisposition to leukemia and resistance to certain types of cancer.

Referências Bibliográficas

- Down JL. Observations on an ethnic classification of idiots. 1866. *Ment Retard* 1995;33:54-6.
- Nizetic D. Functional genomics of the Down syndrome. *Croat Med J* 2001;42:421-7.
- Lejeune J, Gautier M, Turpin R. Etudes des chromosomes somatique de neuf enfants mongoliens. *C R Hebd Seances Acad Sci* 1959;248:1721-2.
- Jacobs P, Baikie W, Court-Brown W, Strong J. The somatic chromosomes in mongolism. *Lancet* 1959;1:710-1.
- Hattori M, Fujiyama A, Taylor TD et al. The DNA sequence of human chromosome 21. *Nature* 2000; 18:311-9; erratum 2000;7: 407:110.
- Jackson JF, North ER 3rd, Thomas JG. Clinical diagnosis of Down's syndrome. *Clin Genet* 1976;9:483-7.
- Kempinski HM, Chessells JM, Reeves BR. Deletions of chromosome 21 restricted to the leukemic cells of children with Down syndrome and leukemia. *Leukemia* 1997;11:1973-7.
- Ives JH, Dagna-Bricarelli F, Basso G et al. Increased levels of a chromosome 21-encoded tumour invasion and metastasis factor (TIAM1) mRNA in bone marrow of Down syndrome children during the acute phase of AML(M7). *Genes Chromosomes Cancer* 1998;23:61-6.
- Cavani S, Perfumo C, Argusti A, Pierluigi M et al. Cytogenetic and molecular study of 32 Down syndrome families: potential leukaemia predisposing role of the most proximal segment of chromosome 21q. *Br J Haematol* 1998;103:213-6.
- Ma SK, Lee AC, Wan TS, Lam CK, Chan LC. Trisomy 8 as a secondary genetic change in acute megakaryoblastic leukemia associated with Down's syndrome. *Leukemia* 1999;13:491-2.
- Rosner F, Lee SL. Down's syndrome and acute leukemia: myeloblastic or lymphoblastic? Report of forty-three cases and review of the literature. *Am J Med* 1972;53:203-18.
- Robison LL. Down syndrome and leukemia. *Leukemia* 1992;6(Suppl 1):5-7.
- Hasle H. Pattern of malignant disorders in individuals with Down's syndrome. *Lancet Oncol* 2001;2:429-36.
- Abdell-Mageed AH, Ragab AJ, Shuster J et al. Clinical characteristics and treatment outcome of children with acute lymphocytic leukemia and Down's syndrome: a Pediatric Oncology Group study. *Cancer* 1991;67:1057-63.
- Scholl T, Stein Z, Hansen H. Leukemia and other cancers, anomalies and infections as causes of death in Down's syndrome in the United States during 1976. *Dev Med Child Neurol* 1982;24:817-29.
- Satgé D, Sommelet D, Genix A, Nishi M, Malet P, Vekemans M. A tumor profile in Down syndrome. *Am J Med Genet* 1998;78:207-16.
- Zipursky A, Brown EJ, Christensen H, Doyle J. Transient myeloproliferative disorder (transient leukemia) and hematologic manifestations of Down syndrome. *Clin Lab Med* 1999;19:157-67.
- Iselius L, Jacobs P, Morton N. Leukaemia and transient leukaemia in Down syndrome. *Hum Genet* 1990;85:477-85.
- Hasle H, Clemmensen IH, Mikkelsen M. Risks of leukaemia and solid tumours in individuals with Down's syndrome. *Lancet* 2000;355:165-9.
- Zipursky A. Susceptibility to leukemia and resistance to solid tumors in Down syndrome. *Pediatr Res* 2000;47:704.
- Gardiner K, Davisson M. The sequence of human chromosome 21 and implications for research into Down syndrome. *Genome Biol* 2000;1(2):reviews0002. Epub 2000 Aug 04.
- Groet J, Ives JH, South AP, Baptista PR et al. Bacterial contig map of the 21q11 region associated with Alzheimer's disease and abnormal myelopoiesis in Down syndrome. *Genome Res* 1998;8:385-98.
- Antonarakis SE. Chromosome 21: from sequence to applications. *Curr Opin Genet Dev* 2001;11:241-6.
- Antonarakis SE, Lyle R, Deutsch S, Reymond A. Chromosome 21: a small land of fascinating disorders with unknown pathophysiology. *Int J Dev Biol* 2002;46:89-96.
- Thompson MW, McInnes RR, Wilard HF. Cytogenética clínica: princípios gerais e anormalidades autossômicas. In: Thompson MW, McInnes RR, Wilard HF, editors. *Thompson & Thompson Genética Médica*. 5ª ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 1993. p.138-57.
- German J. Aspectos citogenéticos das doenças humanas. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ et al. editors. *Harrison medicina interna*. 14ª ed. Rio de Janeiro: Editora McGraw-Hill Interamericana do Brasil; 1998. p.421-9.
- Holt SE, Brown EJ, Zipursky A. Telomerase and the benign and malignant megakaryoblastic leukemias of Down syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002;24:14-7.
- Groet J, McElwaine S, Spinelli M et al. Acquired mutations in GATA1 in neonates with Down's syndrome with transient myeloid disorder. *Lancet* 2003;361:1617-20.
- Mundschau G, Gurbuxani S, Gami AS, Greene ME, Arcenci RJ, Crispino JD. Mutagenesis of GATA1 is an initiating event in Down syndrome leukemogenesis. *Blood* 2003;101:4298-300. Epub 2003 Jan 30.
- Malkin D, Brown EJ, Zipursky A. The role of p53 in megakaryocyte differentiation and the megakaryocytic leukemias of Down syndrome. *Cancer Genet Cytogenet* 2000;116:1-5.
- Karandikar NJ, Aquino DB, McKenna RW, Kroft SH. Transient myeloproliferative disorder and acute myeloid leukemia in Down syndrome: an immunophenotypic analysis. *Am J Clin Pathol* 2001;116:204-10.
- Gami AS, Hilden JM. Transient myeloproliferative disorder, a disorder with too few data and many unanswered questions: does it contain an important piece of the puzzle to understanding hematopoiesis and acute myelogenous leukemia? *J Pediatr Hematol Oncol* 2002;24:2-5.
- Kasim F, Doyle JJ, Massey GV, Weinstein HJ, Zipursky A, Pediatric Oncology Group. Incidence and treatment of potentially lethal diseases in transient leukemia of Down syndrome: Pediatric Oncology Group Study. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002;24:9-13.
- Miyashita T, Asada M, Fujimoto J et al. Clonal analysis of transient myeloproliferative disorder in Down's syndrome. *Leukemia* 1991;5:56-9.
- Zipursky A, Doyle J. Leukemia in newborn infants with Down syndrome. *Leuk Res* 1993;17:195.
- Taub JW, Ravindranath Y. Down syndrome and the transient myeloproliferative disorder: why is it transient? *J Pediatr Hematol Oncol* 2002;24:6-8.
- Miyauchi J, Ito Y, Kawano T, Tsunematsu Y, Shimizu K. Unusual diffuse liver fibrosis accompanying transient myeloproliferative disorder in Down's syndrome: a report of four autopsy cases and proposal of a hypothesis. *Blood* 1992;80:1521-7.
- Zipursky A, Rose T, Skidmore M, Thorne P, Doyle J. Hydrops fetalis and neonatal leukemia in Down syndrome. *Pediatr Hematol Oncol* 1996;13:81-7.
- Downton SB, Beardsley D, Jamison D, Blattner S, Li FP. Studies of a familial platelet disorder. *Blood* 1985;65:557-63.
- Ho CY, Otterud B, Legare RD et al. Linkage of a familial platelet disorder with a propensity to develop myeloid malignancies to human chromosome 21q22.1-22.2. *Blood* 1996;87:5218-24.
- Ito E, Kasai M, Hayashi Y et al. Expression of erythroid-specific genes in acute megakaryoblastic leukaemia and transient myeloproliferative disorder in Down's syndrome. *Br J Haematol* 1995;90:607-14.
- Lecine P, Shivdasani RA. Cellular and molecular biology of megakaryocyte differentiation in the absence of lineage-restricted transcription factors. *Stem Cells* 1998;16(Suppl 2):91-5.
- Vyas P, Ault K, Jackson CW, Orkin SH, Shivdasani RA. Consequences of GATA-1 deficiency in megakaryocytes and platelets. *Blood* 1999;93:2867-75.
- Rainis L, Bercovich D, Strehl S et al. Mutations in exon 2 of GATA1 are early events in megakaryocytic malignancies associated with trisomy 21. *Blood* 2003 [Epub ahead of print].
- Schwab M, Niemeier C, Schwarzer U. Down syndrome, transient myeloproliferative disorder, and infantile liver fibrosis. *Med Pediatr Oncol* 1998;31:159-65.
- Lange BJ, Kobrinsky N, Barnard DR et al. Distinctive demography, biology, and outcome of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome in children with Down syndrome: Children's Cancer Group Studies 2861 and 2891. *Blood* 1998;91:608-15.

47. Ravindranath Y, Abella E, Krischer JP et al. Acute myeloid leukemia (AML) in Down's syndrome is highly responsive to chemotherapy: experience on Pediatric Oncology Group AML Study 8498. *Blood* 1992;80:2210-4.
48. Creutzig U, Ritter J, Vormoor J et al. Myelodysplasia and acute myelogenous leukemia in Down's syndrome: a report of 40 children of the AML-BFM Study Group. *Leukemia* 1996;10:1677-86.
49. Kojima S, Sako M, Kato K et al. An effective chemotherapeutic regimen for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome in children with Down's syndrome. *Leukemia* 2000;14:786-91.
50. Narod SA, Stiller C, Lenoir GM. An estimate of the heritable fraction of childhood cancer. *Br J Cancer* 1991;63:993-9.
51. Satge D, Sasco AJ, Carlsen NL et al. A lack of neuroblastoma in Down syndrome: a study from 11 European countries. *Cancer Res* 1998;58:448-52.
52. Olson JM, Hamilton A, Breslow NE. Non-11p constitutional chromosome abnormalities in Wilms' tumor patients. *Med Pediatr Oncol* 1995;24:305-9.
53. Fabia J, Drolette M. Malformations and leukemia in children with Down's syndrome. *Pediatrics* 1970;45:60-70.
54. Zipursky A, Brown E, Christensen H, Sutherland R, Doyle J. Leukemia and/or myeloproliferative syndrome in neonates with Down syndrome. *Semin Perinatol* 1997;21:97-101.
55. Nishi M, Miyake H, Takeda T, Hatae Y. Congenital malformations and childhood cancer. *Med Pediatr Oncol* 2000;34:250-4.
56. Luisi A. Neuroblastoma congênito como achado incidental em necrópsias rotineiras de fetos e recém-nascidos - ocorrências e aspectos anatomopatológicos. São Paulo; 2002. [Dissertação de mestrado-Universidade Federal de São Paulo].
57. Kohno T, Kawanishi M, Matsuda S et al. Homozygous deletion and frequent allelic loss of the 21q11.1-q21.1 region including the ANA gene in human lung carcinoma. *Genes Chromosomes Cancer* 1998;21:236-43.
58. Sato S, Nakamura Y, Tsuchiya E. Difference of allelotype between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the lung. *Cancer Res* 1994;54:5652-5.
59. Sakata K, Tamura G, Nishizuka S, Maesawa C, Suzuki Y, Iwaya T et al. Commonly deleted regions on the long arm of chromosome 21 in differentiated adenocarcinoma of the stomach. *Genes Chromosomes Cancer* 1997;18:318-21.
60. Satge D, Sasco AJ, Cure H, Leduc B, Sommelet D, Vekemans MJ. An excess of testicular germ cell tumors in Down's syndrome: three case reports and a review of the literature. *Cancer* 1997;80:929-35.
61. Villanueva MJ, Navarro F, Sanchez A, Provencio M, Bonilla F, Espana P. Testicular germ cell tumor and Down syndrome. *Tumori* 2000;86:431-3.
62. Smucker JD, Roth LM, Sutton GP, Hurteau JA. Trisomy 21 associated with ovarian dysgerminoma. *Gynecol Oncol* 1999;74:512-4.
63. Lopes LF. Clinical features and differential diagnoses in MDS. In: Lopes LF, Hasle H, editors. *Myelodysplastic and myeloproliferative disorders in children*. São Paulo: Lemar; 2003. p. 81-7.
64. Taub JW, Matherly LH, Stout ML, Buck SA, Gurney JG, Ravindranath Y. Enhanced metabolism of 1-beta-D-arabinofuranosylcytosine in Down syndrome cells: a contributing factor to the superior event free survival of Down syndrome children with acute myeloid leukemia. *Blood* 1996;87:3395-403.
65. Paulien S, Busson-Le Coniat M, Berger R. Acute megakaryocytic leukaemia with acquired polysomy 21 and translocation t(1;21). *Ann Genet* 2000;43:99-104.
66. Smith OS, Woods WG. Myeloproliferative and myelodysplastic disorders. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. *Principles and practice of pediatric oncology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002. p.615-36.
67. Wechsler J, Greene M, McDevitt MA et al. Acquired mutations in GATA1 in the megakaryoblastic leukemia of Down syndrome. *Nat Genet* 2002;32:148-52.
68. Prokocimer M, Rotter V. Structure and function of p53 in normal cells and their aberrations in cancer cells: projection to the hematologic cell lineages. *Blood* 1994;84:2391-411.
69. Slingerland JM, Mindern MD, Benchimol S. Mutation of the p53-gene in human myelogenous leukemia. *Blood* 1991;77:1500-7.
70. Nakai H, Misawa S, Toguchida J, Yandell DW, Ishizaki K. Frequent p53 gene mutations in blast crisis of chronic myelogenous leukemia, especially in myeloid crisis harboring loss of a chromosome 17p. *Cancer Res* 1992;52:6588-593.
71. Bi S, Hughes T, Bungey J, Chase A, de Fabritiis P, Goldman JM. p53 in chronic myeloid leukemia cell lines. *Leukemia* 1992;6:839-42.
72. Sakashita S, Hattori T, Miller CW et al. Mutations of the p53 gene in adult T cell leukemia. *Blood* 1992;79:477-80.
73. Fenaux P, Jonveux Ph, Quiquandon I et al. Mutations in the p53 gene in myelodysplastic syndromes. *Oncogene* 1991;6:2243-7.
74. Felix CA, Nau MM, Takahashi T et al. Hereditary and acquired p53 mutations in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Invest* 1992;89:640-7.
75. Dordelmann 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. Berlin-Frankfurt-Munster Group. *Leukemia* 1998;12:645-51.
76. Chumakov I, Rigault P, Guillou S et al. Continuum of overlapping clones spanning the entire human chromosome 21q. *Nature* 1992;359:380-7.
77. Loncarevic IF, Roitzheim B, Ritterbach J et al. Trisomy 21 is a recurrent secondary aberration in childhood acute lymphoblastic leukemia with TEL/AML1 gene fusion. *Genes Chromosomes Cancer* 1999;24:272-7.
78. 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;85:321-5.