



ASSOCIAÇÃO MOLECULAR DA LEUCEMIA EM CRIANÇAS COM SÍNDROME DE DOWN

ANA KAROLAYNE DE SOUZA KRUPINSKI¹
RAFAEL TESSARO COELHO²

RESUMO: A hematologia é o ramo da biomedicina que estuda e analisa os componentes do sangue. Já a biologia molecular está ligada a genética e a bioquímica, consistindo em estudar os sistemas das células, DNA, RNA, sínteses de proteínas e a forma de como são reguladas. Dessa forma, estudos afirmam que a Leucemia Megacariocítica Aguda é mais recorrente em crianças que possuem trissomia do 21, pois, é revelado uma carência de proteína na estrutura do cromossomo X, levando a hiperproliferação de blasto na medula óssea sendo liberados no sangue periférico. O gene chamado *Globin transcription factor 1* (*GATA1*) codifica a isoforma GATA-1s e a proteína GATA-1 (*GATA binding protein 1*) que é primordial para a sobrevivência das células progenitoras eritrocíticas e maturação adequada do sistema hematopoiético, principalmente de megacariócitos, por meio da regulação de moléculas chaves associadas a proliferação, diferenciação e apoptose celular. Entretanto, as alterações no gene *GATA1* impedem à produção da GATA-1, produzindo apenas a GATA-1s e essa proteína inibi o desenvolvimento correto das células sanguíneas, levando-a a hiperproliferação de megacariócitos. Portanto, esse trabalho teve como objetivo verificar a relação molecular entre a Síndrome de *Down* e a Leucemia, por meio de uma revisão bibliográfica feita com 92 artigos publicados entre 2002 e 2023. Pode-se observar que existe uma relação entre a Leucemia e a Síndrome de *Down*, devido a inexistência do gene *GATA1*, ocasionando a não codificação das proteínas que interagem na hematopoese, provocando assim, a neoplasia, sendo mais comum em crianças com essa cromossomopatia.

PALAVRAS-CHAVE: Alterações do Cromossomo 21; GATA-1; Neoplasia hematopoiética.

MOLECULAR ASSOCIATION OF LEUKEMIA IN CHILDREN WITH DOWN SYNDROME.

ABSTRACT: Hematology is the branch of biomedicine that studies and analyzes the components of blood. Molecular biology, on the other hand, is connected to genetics and biochemistry, involving the study of cell systems, DNA, RNA, protein synthesis, and how they are regulated. Thus, studies affirm that Acute Megakaryocytic Leukemia is more common in children with trisomy 21, as a protein deficiency is revealed in the structure of the X chromosome, leading to hyperproliferation of blasts in the bone marrow, which are then released into the peripheral blood. The gene called *Globin transcription factor 1* (*GATA1*) encodes the isoform GATA-1s and the protein GATA-1 (*GATA binding protein 1*), which is crucial for the survival of erythroid progenitor cells and proper maturation of the hematopoietic system, particularly megakaryocytes, by regulating key molecules associated with cell proliferation, differentiation, and apoptosis. However, alterations in the *GATA1* gene

¹ Acadêmica de Graduação, Curso de Biomedicina, Centro Unifasipe. Endereço eletrônico: karolkrupinski86@gmail.com.

² Professor Mestre em Genética e Melhoramento, Curso de Biomedicina, Centro Unifasipe. Endereço eletrônico: rhafha1981@hotmail.com.



impede the production of GATA-1, resulting in only GATA-1s being produced, and this protein inhibits the correct development of blood cells, leading to hyperproliferation of megakaryocytes. Therefore, the aim of this study was to investigate the molecular relationship between Down Syndrome and Leukemia through a bibliographic research conducted with 92 articles published between 2002 and 2023. It was concluded during the studies that there is a relationship between Leukemia and Down Syndrome due to the absence of the GATA1 gene, which results in the non-coding of proteins that interact in hematopoiesis, thus causing neoplasia, which is more common in children with this chromosomal condition.

KEYWORDS: Chromosome 21 Alterations; GATA-1; Hematopoietic Neoplasia.

1 INTRODUÇÃO

A Leucemia é uma neoplasia maligna que ocorre no sangue periférico, caracterizada pela produção exacerbada de células imaturas na medula óssea, promovendo um acúmulo de blastos que são liberados na corrente sanguínea. Por conseguinte, constata-se mais de 12 subtipos de Leucemias, no entanto a Leucemia Linfóide Crônica (LLC), Leucemia Mieloide Crônica (LMC), Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) e Leucemia Mieloide Aguda (LMA) possui maior incidência (ABREU; SOUSA; GOMES, 2021; INCA, 2011).

Neste sentido, as Leucemias são consideradas cânceres hematológicos e algumas apresentam maior incidência na infância, sendo elas as Leucemias Agudas, podendo ser caracterizada como Linfocítica, Mieloide e principalmente seu subtipo LMA-M7, conhecida como Megacarioblástica Aguda, tornando a LMA mais comum em crianças e jovens com Síndrome de *Down* (FURTADO et al., 2020).

A Síndrome de *Down* (SD) se tornou uma condição congênita após a descoberta em 1958 pelo geneticista Jérôme Lejeune e a britânica Pat Jacobs, onde comprovaram um erro na distribuição cromossômica, que ao invés de 46, as células portam 47 cromossomos, apresentando um extra ligado ao cromossomo 21, assim surgindo à denominação Trissomia do 21 (T21) (BRASIL, 2013; DA MATA; PIGNATA, 2014).

Contudo, a SD está relacionada a diversos distúrbios hematológicos que podem ocorrer em determinada idade. Os recém-nascidos com T21 podem apresentar anormalidades, como Leucemia transitória e, alterações assintomáticas nos exames laboratoriais, com a presença de neutrofilia, trombocitopenia e policitemia no hemograma, ainda mais, bebês com SD de 1 a 2 meses de vida desenvolvem doenças Mieloproliferativa Transitória (DTM). Em vista disso, crianças com Síndrome de *Down*, indicam um elevado risco de desenvolver Leucemias infantis como LLA, LMA (BRUWIER; CHANTRAIN, 2012, tradução nossa).

Nesta linhagem, o fator de transcrição (FT) conhecida como GATA-1 é uma proteína importante para a diferenciação de células eritroides e megacariocíticas através de molécula-chave associada à proliferação, diferenciação e apoptose (morte celular programada). Entende-se que mutações no gene *GATA1*, localizado no cromossomo X, levam a uma produção descontrolada de blastos, contribuindo em Leucemia Megacarioblástica aguda e distúrbios mieloproliferativo transitório que são comumente vistos em crianças com Síndrome de *Down* (SHIMIZU; ENGEL; YAMAMOTO, 2008, tradução nossa).

De tal modo, é observado que crianças com SD são mais predispostas a desenvolver Leucemias e, o fator dessa causa ainda é pouco estudado e conhecido. Através desse



estudo, foi possível analisar, por meio de uma revisão bibliográfica a associação molecular da Leucemia em crianças com síndrome de *Down* e enfatizar a importância laboratorial nos diagnósticos e laudos posto por biomédicos habilitados (LYRA; LEITE, 2019).

O objetivo desse artigo foi elaborar uma pesquisa bibliográfica que constituiu na análise de 92 artigos, sendo 25 artigos que apresentaram resultados relevantes para o tema de estudo, publicados entre os anos 2002 e 2023, através de sistemas de buscas nos sites Scielo, PubMed, Google Acadêmico e Biblioteca Virtual em Saúde. Os dados foram analisados, por fim, comparados e discutidos em tópicos específicos, concluindo-se que crianças com Síndrome de *Down* têm maior probabilidade em desenvolver Leucemias agudas em comparação com outras que possuem a mesma faixa etária e não apresentam essa alteração genética.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Síndrome de *Down*

A Síndrome de *Down* é uma trissomia autossômica (cromossomopatia) mais comum e a principal causa de deficiência intelectual em humanos. Contudo, a SD é caracterizada por um erro na distribuição dos cromossomos durante a divisão celular ainda na gestação, o qual apresenta um cromossomo extra total ou parcial ligado ao cromossomo 21 que resulta em um desequilíbrio na expressão gênica. Isso leva a alterações no desenvolvimento e na função de vários órgãos, incluindo o coração, o sistema nervoso central e o sistema imunológico (BRASIL, 2013; COELHO, 2016; MOORE., 2020).

Dessa forma, expressões fenotípicas notadas na Síndrome de *Down* são variadas, sendo mais comum braquicefalia, fontanelas amplas, nariz, boca, orelhas pequenas, inclinação palpebral oblíquas para cima, orelhas de implantação baixa, sinófris, prega cutânea no canto interno do olho, ponte nasal achatada, face aplanada, protusão lingual, palato ogival, cabelos finos, dedos curtos, clinodactilia do quinto dedo da mão, prega palmar única transversa, frouxidão ligamentar, afastamento entre o primeiro e segundo dedo do pé, excesso de tecido adiposo no dorso do pescoço, pé plano, hernia umbilical e afastamento do músculo reto abdominal (BRASIL, 2013; COUTINHO et al., 2021).

Além das diversas perturbações intelectuais, é observada suscetibilidade à infecções, doenças hematológicas, grandes chances de desenvolver Leucemias e doenças Mieloproliferativa transitória (DMT) que podem ser observadas após o nascimento em cerca de 4% a 10% de recém nascidos com SD. Outrossim, crianças diagnosticadas com DMT possuem um enorme risco de desenvolver LMA-M7 e, o gene *GATA1* presente no cromossomo X é identificado como uma das causas de Leucemias Megacarioblásticas em crianças com síndrome de *Down* (DOS SANTOS, 2021).

Desse modo, crianças que possuem SD com idade superior a quatro anos, podem apresentar maior incidência (comparado a população em geral) em Leucemia Linfocítica Aguda. Já aqueles que tem idade inferior a quatro anos e carregam T21, portam maior probabilidade (aproximadamente 500 vezes) em desenvolver LMA-M7 e por esse motivo, é reconhecida como Leucemia Mieloide mais comum na SD (QUEIROZ, 2012).

2.2 Trissomia simples ou livre

Os seres humanos possuem 46 cromossomos, sendo 23 pares. Durante a mitose ou meiose, deverá ocorrer a separação dos cromossomos homólogos (aqueles que são iguais entre si e formam um par). Mas, caso não aconteça essa separação, dá-se uma não



disjunção que formará um gameta com 3 cromossomos 21. Sendo assim, o zigoto fecundado terá 47 cromossomos, correspondendo a alteração numérica associada SD. A descrição de cariótipo no sexo feminino é 47, XX+21 e do sexo masculino é 47, XY+21. Por fim, manifestações de doenças hematológicas como LMA-M7, não provocam diferenças celulares neste tipo de trissomia (ANDRADE, 2018; CASONI et al., 2020; COELHO, 2016).

A trissomia do cromossomo 21 na Síndrome de *Down* ocorre em cerca de 95% dos casos devido a uma não-disjunção meiótica na mãe durante a formação do óvulo, e em cerca de 5% dos casos devido a uma não-disjunção meiótica no pai durante a formação do espermatozoide. O gameta masculino contém 24 cromossomos devido a sua não disjunção na meiose e um cromossomo extra no cromossomo 21. Depois de fecundado por um gameta feminino com disjunção normal (23 cromossomos), o zigoto possuirá 47 cromossomos, indicando SD, ocorrendo a mesma situação se o gameta fosse feminino (CASONI et al., 2020; MOORE, 2020).

2.3 Translocação cromossômica

Além da trissomia simples ou livre, é existente a translocação cromossômica, o qual é considerada também uma alteração estrutural cromossômica, ocorrendo por meio de rearranjos de uma porção cromossômica com ganho de material genético sobre um cromossomo não homólogo. Ademais, pode-se classificar essas alterações cromossômicas em translocação recíproca, quando há troca de ambos os cromossomos envolvidos, translocação não recíproca ocorre quando apenas um cromossomo transfere fragmento, porém não recebe outro em troca e a translocação Robertsoniana, ocorre quando cromossomos acrocêntricos trocam sua porção maior e/ou menor com outro cromossomo acrocêntrico. Em tese, pessoas com translocação cromossômica não possuem tanta predisposição em comparação aos demais para desenvolver Leucemias relacionadas a SD (ANDRADE, 2018; CASONI et al., 2020; COELHO, 2016).

Em análise, a translocação Robertsoniana é outra forma de anomalia cromossômica que pode levar a um desequilíbrio na expressão gênica e afetar o desenvolvimento e funcionamento dos órgãos. Nesse tipo de translocação, dois cromossomos acrocêntricos (cromossomos com centrômeros próximos à extremidade do braço curto) se fundem em um único cromossomo com um único centrômero funcional. O resultado é que um dos braços dos cromossomos originais é perdido, e os genes desse braço podem ser perdidos ou ligados a outro cromossomo durante a fusão. Se a fusão envolve cromossomos não homólogos, ou seja, cromossomos com informações genéticas diferentes, pode haver um desequilíbrio na expressão gênica e alterações no desenvolvimento e funcionamento dos órgãos (FAGAN; WU, 2020)

Por sua vez, na translocação Robertsoniana (TR), é possível identificar que uma porção do cromossomo 14 se une ao cromossomo 21, sendo descrito em seu cariótipo da seguinte maneira no sexo feminino 46, XX, t (14;21), já no sexo masculino é 46, XY, t (14;21) o qual pode ser obtido de alguma ocorrência casual ou herdando de um dos pais. Portanto, faz-se necessário a realização de exames genéticos nos genitores, pois eles podem conter a translocação, tendo chances de possuírem outro filho com Síndrome de *Down* (DE SOUSA; VIANA; LINARD, 2022; RESENDE, et al., 2022; RUBIAS, 2015).

2.4 Mosaicismo

Desta forma, o terceiro tipo de alteração associada a Síndrome de *Down*, corresponde ao mosaico, qual é o mais raro, sendo detectado entre 1 e 2% dos casos de SD. Ademais, é identificado pela presença de duas linhagens celulares, uma normal (46



cromossomos) e outra trissômica, ou seja, com 47 cromossomos, permanecendo o cromossomo 21 extra livre. Como na trissomia simples, Leucemia Mieloblástica não exibem tantas distinções mesmo que, a trissomia mosaico apresente cromossomo a mais em algumas células (BRASIL 2013; COELHO, 2016).

Diante disso, é de suma importância que os pais do indivíduo que tem o mosaicismo, realize exames de mapeamento genético, visto que, podem ser portadores dessa translocação e possuem chances de terem outros filhos com a mesma condição genética. De fato, é relatado que a presença do mosaico em um cariótipo de alguém com SD, não difere as características físicas, psicomotora e melhora no prognóstico, pois é uma mistura de células com presença da Trissomia 21 e outra parte não apresenta essa Trissomia (ANDRADE, 2018; DOWN, 2013; RUBIAS, 2015;).

2.5 Leucemias

Em primeira análise, hematopoese ou hematopoiese tem início durante o desenvolvimento embrionário, seguindo a cronologia, mesoderma extraembrionário do saco vitelino, fígado e medula óssea (MO). Além do mais, tem como principal função a produção de células sanguíneas divididas em linhagem linfóide e mieloide a partir da célula tronco pluripotente (CHP), sendo coordenado por vários fatores de transcrição que podem ser ativados ou inibidos no decorrer desse procedimento que garante a maturação celular de forma correta. Entretanto, se ocorrer uma expressão desregulada desses fatores de transcrição, tem como consequência o desequilíbrio de sua função e podendo proceder a transformações malignas, como a Leucemia propriamente dita (QUEIROZ, 2012).

Em segunda análise, a hematopoese que ocorre na MO apresenta um sistema de hierarquia, onde a célula tronco pluripotente dá origem a células progenitoras multipotentes e, depois a precursores de diversas linhagens (figura 5). Ademais, a CHP recebe esta designação por ser apto a reconstruir o sistema hematopoiético, em contrapartida as multipotentes são capazes de fazer uma auto renovação e diferenciação irreversíveis em células precursoras de linhagens (FIGUEIREDO, 2008).

Sendo assim, todo o processo da hematopoese apresenta um controle de genes envolvidos na proliferação e diferenciação de células normais. Desta forma, genes como *GATA1*, 2, 3, Pu-1 (fator transcricional), *RUNX1* (*AML1 acute myeloid leukemia 1*) atuam nesta evolução de células eritroides, mielóides, desenvolvimento de células T, diferenciação de células granulocíticas, monocíticas e linfóides. Porém, podem atuar induzindo tumores malignos quando são expressos de forma alterada (QUEIROZ, 2012; FIGUEIREDO, 2008).

2.6 Leucemias agudas e subtipos

A Leucemia aguda possui progressão rápida e afeta grande parte das células que ainda não se diferenciaram e desenvolveram por completo, fazendo com que elas percam suas funções normais. São denominadas conforme a linhagem acometida sendo, Leucemia Linfóide ou Linfocítica quando afeta os linfoblastos e Leucemia Mieloide ou Mielocítica, quando atinge os mieloblastos. Bem como, a Leucemia crônica é de progressão lenta, permitindo o crescimento de células desenvolvidas, em alguns casos, essas células diferenciadas conseguem exercer suas funções normalmente (CARVALHO et al., 2008).

Por conseguinte, as Leucemias apresentam classificações conforme a origem da célula hematopoiética, podendo pertencer a linhagem Linfóide ou Mieloide. Por sua vez, linfócitos T, B e células *natural killer* (NK) originam-se de progenitores linfóides, já células progenitora de eritrócitos são células-tronco mielóides e neutrófilos, eosinófilos, basófilos,



monócitos, mastócitos e células dendríticas dão aparição as plaquetas, intitulada megacariócitos (ABREU; SOUSA; GOMES. 2021).

Nesta linhagem, a Leucemia Mieloide Aguda caracteriza-se pela intensificação desordenada de células progenitoras da linhagem mieloide denominada de blastos, possuindo 12 subtipos com variedade celular. Ademais, essa doença não possui causa evidente, contudo, é relatado que há relação entre a LMA e exposição de irradiantes ionizantes, quimioterapia, além de alterações hematológicas e genéticas, como a anemia de Fanconi e Síndrome de *Down* que também estão associadas a esta neoplasia (HAMERSCHLAK, 2008).

Continuadamente, no ano de 1970, sete especialistas e hematologistas franceses, britânicos e americanos se uniram e formaram uma cooperativa internacional que originou o sistema de classificação Franco-americano-britânico (FAB), onde dividiram a LMA em subtipos de LMA-M0, LMA-M1, LMA-M2, LMA-M2v, LMA-M3, LMA-M3v, LMA-M4, LMA-M4eo, LMA-M5, LMA-M5b, LMA-M6 e LMA-M7 com base na morfologia, características e maturação das células sanguíneas, achados laboratoriais e resposta ao tratamento (HAMERSCHLAK, 2008; LADINES-CASTRO et al., 2016).

Sobre essa ótica, a Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) é uma forma de câncer caracterizada pelo crescimento descontrolado de células imaturas do sistema linfático na medula óssea. Essa proliferação anormal ocupa um espaço significativo na medula óssea, interferindo na produção de plaquetas e glóbulos vermelhos, essenciais para o funcionamento adequado do organismo (ABREU; SOUSA; GOMES, 2021).

Ademais, a LLA é comumente vista em crianças com idades entre dois e cinco anos, sendo mais comum em meninos e indivíduos de pele clara. Em vista disso, os sintomas mais comuns são fadiga, falta de energia, perda de peso, febre, em alguns casos, podem ser relatados sintomas como inflamação nas articulações (artrite) e inflamação da mucosa bucal (mucosite oral). Além disso, segundo a FAB, existem três subtipos principais de LLA, denominados L1, L2 e L3, que se distinguem com base em características morfológicas e imunofenotípica das células leucêmicas (CAVALCANTE; ROSA; TORRES, 2017).

2.7 Exames importantes associados a SD e Leucemia

As condições genéticas são capazes de se classificar em genéticas, quando há envolvimento de um gene com padrão de herança distintivo; cromossômicas, quando são envolvidos vários genes que estão localizados no segmento cromossômico alterado; multifatoriais, quando há envolvimento de vários genes e participação do ambiente e por fim, somáticos, quando a alteração do material genético reduz o tecido somático, sem risco para a prole. Em suma, a análise do material genético pode ser realizada em diferentes níveis de resolução. Quando a investigação é feita em cromossomos utilizando técnicas convencionais, é denominada citogenética, mas quando o foco da análise é a molécula de DNA ou partes dela, utiliza-se a análise molecular, por outro lado, quando o núcleo interfásico ou metáfase é investigado em lâminas usando estratégias moleculares, a análise é chamada de citogenética molecular (PUI; RELING, 2004).

Ademais, existem diversos exames laboratoriais importantes no campo da genética que estão associados ao diagnóstico e estudo da Leucemia e Síndrome de *Down*. Alguns desses exames incluem o cariótipo que é um exame que analisa a estrutura e o número de cromossomos em uma célula, é utilizado para diagnosticar a SD, que é caracterizada pela presença de uma cópia extra do cromossomo 21. Além disso, o cariótipo também pode identificar alterações cromossômicas específicas associadas a certos tipos dessa



neoplasia. Em continuidade, o FISH (*Fluorescence In Situ Hybridization*), considerado uma técnica de biologia molecular que utiliza sondas de DNA fluorescentes para identificar a presença de sequências genéticas específicas em um cromossomo. É frequentemente utilizado para detectar rearranjos cromossômicos característicos de certos tipos de Leucemia, como a LMA com a translocação t (15;17), associada ao gene PML-RARA (MESQUITA, 2009).

Outrossim, a Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) define-se em uma técnica que permite amplificar e detectar a presença de sequências específicas de DNA. Ela é amplamente utilizada no diagnóstico molecular de Leucemias, incluindo a LLA. Através da PCR, é possível detectar alterações genéticas como rearranjos do gene BCR-ABL, que são característicos de certas Leucemias. Com isso, o sequenciamento de nova geração (*Next-Generation Sequencing - NGS*) é uma tecnologia avançada que permite a análise simultânea de múltiplos genes ou regiões do genoma. No contexto da Leucemia e Síndrome de *Down*, o NGS pode ser usado para identificar mutações genéticas específicas associadas a essas condições, bem como para avaliar a presença de mutações adicionais que possam influenciar o prognóstico e o tratamento (MESQUITA, 2009; QUEIROZ, 2012).

2.8 Leucemia e Síndrome de *Down*

O gene chamado *Globin transcription factor 1 (GATA1)* encontrado na região Xp11.3 do cromossomo X foi descrito em 1989 e equivale a 6 exons e são estendidos em 6.857 kilobyte (kb), codificam uma fase de leitura com 1.239 nucleotídeos que tem início no primeiro exon codificante (exon 2). Esse gene codifica a isoforma GATA-1s e a proteína GATA-1 (*GATA binding protein 1*) é formada por 413 aminoácidos e 42,75 quilodalton (kDa), é pertinente a família de transcricionais. Ademais, a GATA-1 é primordial para a sobrevivência das células progenitoras eritrocíticas e maturação adequada do sistema hematopoiético, principalmente de megacariócitos, por meio da regulação de moléculas-chaves associadas a proliferação, diferenciação e apoptose celular. Além do mais, apresentam ligantes de DNA e transativação dentro dos três domínios funcionais, sendo eles dois dedos de zinco (*ZINC FINGERS*) e um dedo de zinco N-terminal (NT) que tem como função recrutar o cofator do GATA-1, denominado FOG1 (*friend of GATA1*) que juntos desempenham um papel importante no controle transcricional da megacariopoiese (FIGUEIREDO, 2008; HITZLER, et al., 2017; QUEIROZ, 2012).

De modo geral, o gene *GATA1* é um integrante da classe de fatores de transcrição GATAA compostos por 6 componentes divididos em subgrupos conforme onde se expressão. Desta maneira, *GATA1*, *GATA2* e *GATA3* são evidenciados e expressos especialmente na linhagem hematopoiética, sendo *GATA1* em células da linhagem de megacariócitos e eritroide, *GATA2* é referido a células-troncos e progenitoras e *GATA3*, exclusivamente expresso nas células T. Já os genes *GATA4*, *GATA5* e *GATA6* são expressos na linhagem endodermal e camadas germinativas. Dessa forma, a proteína GATA-1 é descrita a partir do RNAm do *GATA1* com início no códon de metionina 1 (Met1) no éxon 2, o qual representa o primeiro éxon codificante, enquanto a isoforma GATA-1s é desde o códon de metionina 84 (Met84) no começo do éxon 3 (MOURA, 2014; ORKIN; ZON, 2008).

Em continuidade, GATA-1 é denominado um fator de transcrição (FT), tem como função transformar genes específicos em genes expressos ou não expressos por meio da ligação ao DNA próximo. Contudo, quando esses genes são ativados, efetua-se uma transcrição, dessa forma, o FT autoriza as células executarem suas determinadas funções biológicas e se expressarem em determinados genes ou não, ocorrendo assim, a



diferenciação das células sanguíneas. Deste modo, a proteína GATA-1, juntamente com seu cofator FOG1 (*friend of GATA1*), Pu-1, RUNX1 estão envolvidos nesta diferenciação final, só que de células sanguíneas imaturas da linhagem eritroide e megacariocítica, porém para essas células imaturas poderem funcionar adequadamente, necessitam diferenciar-se em tipos específicos delas, mas maduras. Sendo assim, quando ocorre a ligação da proteína ao DNA, é necessário a interação a outras proteínas, estimulando e regulando a proliferação das células imaturas e precursores de plaquetas (megacariócitos) assim, auxiliando na diferenciação e maturação celular sanguínea. Além disso, a proteína GATA-1 está envolvida na regulação de genes durante o desenvolvimento do coração, pulmões e cérebro, e na formação de células endoteliais e da medula espinhal (ANDRADE, 2018; FIGUEIREDO, 2008; MUNTEAN; CRISPINO., 2005).

Conforme o exposto, o gene *GATA1* traduz duas proteínas, isoforma curta GATA-1s (330 aminoácidos) e isoforma longa GATA-1 (413 aminoácidos), logo, a série vermelha auxilia no transporte de oxigênio para todo o corpo, já as plaquetas ajudam na coagulação sanguínea, mas as alterações no gene *GATA1* impendem à produção da GATA-1, produzindo apenas a GATA-1s e essa proteína não consegue suportar o desenvolvimento correto das células sanguíneas e levam a hiperproliferação de megacariócitos, causando a Leucemia propriamente dita. Além disso, essas mutações alteram a sequência de aminoácidos da isoforma curta, ocorrendo o não desenvolvimento de suas principais finalidades, expandindo a proliferação e reduzindo a maturação das células sanguíneas, além de ocasionar a morte prematura das mesmas provocando uma diminuição de eritrócitos e plaquetas, acarretando anemia diseritropoiética e trombocitopenia (ANDRADE, 2018; FIGUEIREDO, 2008; HITZLER, et al., 2017).

2.9 Diagnóstico Laboratorial da SD e Leucemias

Durante a gestação, é necessário realizar exames de rotina e triagem para prever quaisquer riscos que podem acometer o feto, entre elas a Síndrome de *Down*. Marcadores bioquímicos, como Alfa fetoproteína, é mais abundante no sangue fetal, onde apresentado em níveis baixos, há a possibilidade de ser uma desordem cromossômica; proteína A plasmática associada à gravidez (PAPP), produzida até durante o parto, porém, na SD é encontrada em menor quantidade (OLIVETO, 2009; DB, 2022).

Deste modo, o exame laboratorial conhecido como Cariótipo Banda G, pode ser realizado durante a gestação ou após o nascimento, sua principal função investigar cromossomopatia como a Síndrome de *Down*, através de uma foto dos cromossomos. Assim, os exames CGH-array e SNP-array analisam partes cromossômicas pelo microarray, uma técnica que permite examinar os cromossomos com maior resolução (comparado ao cariótipo) e alterações cerca de 1000 vezes menores (MIGLIAVACCA, 2020; ROSENBERG, 2020).

No diagnóstico das Leucemias, são utilizados vários exames associados ao estado clínico do paciente. Exames hematológicos como, o hemograma, apresentando características morfológicas da neoplasia e alterações como pancitopenia, leucopenia, anemia normocítica e normocrômica, em casos de leucocitose a alta presença de blastos leucêmicos no sangue periférico, indicativo de Leucemia e fragmentos de megacariócitos (FARIAS; BIERMANN, 2007; SANCHEZ, 2020).

Em resumo, o diagnóstico da Leucemia Mieloide Aguda envolve uma combinação de exames laboratoriais e clínicos, como a análise morfológica e imunofenotípica das células leucêmicas, a detecção de alterações citogenéticas e moleculares. Além disso, em uma pequena proporção de pacientes com LMA, pode ocorrer a translocação t (8;21), que



leva à formação do gene de fusão RUNX1-RUNX1T1, também conhecido como t(8;21) AML. Essa translocação é um fator prognóstico favorável, e sua detecção é importante para o planejamento terapêutico adequado. Entretanto, é importante ressaltar que a detecção do cromossomo 21 não é necessária para o diagnóstico geral da LMA, que é baseado em uma combinação de características clínicas, laboratoriais e citogenéticas. Em suma, a precisão e rapidez no diagnóstico são essenciais para a escolha do tratamento adequado e para o prognóstico do paciente (FERNANDES; YAMAMOTO; CHAUFFAILLE, 2011).

Após a presença de alterações morfológica, é destacado a realização da morfologia celular através do sangue periférico ou aspirado da MO para analisar se a presença de $\geq 20\%$ (maior ou igual a vinte por cento) em Leucemias mieloides e $\geq 25\%$ em Leucemias linfoides (maior ou igual a vinte e cinco por cento). Assim, segue a imunofenotipagem por citometria de fluxo é a mais utilizada para saber qual o tipo de Leucemia (linfoide ou mieloide). Em alguns casos, é utilizado a citogenética, onde é possível observar o grau de agressividade da doença e, quando disponível, é recomendado o método de biologia molecular, para confirmação de resultado, considerada padrão ouro no diagnóstico das Leucemias, porém com alto custo-benefício (SANCHEZ, 2020; FARIAS; DE CASTRO, 2004).

O mielograma ou medulograma é realizado através da punção aspirativa na crista ilíaca posterior/anterior em crianças ou osso esterno em adultos, com uma agulha apropriada em locais que possuem atividade hematopoiética. Com o material coletado, é realizado esfregaços e corados de acordo com o padrão do laboratório, levados ao microscópio e analisando o percentual e morfologias de alguns elementos como linfoides, mieloides e eritroides. Caso o resultado confirme alguma Leucemia, será realizado a imunofenotipagem, onde anticorpos monoclonais irão reconhecer antígenos presentes sobre a superfície das células hematopoiéticas e, por fim, diferenciar a Leucemia entre linfoide, mieloide e seus subtipos (FARIAS; BIERMANN, 2007; DA SILVA et al, 2006; FARIAS; DE CASTRO, 2004).

2.10 Tratamento da Leucemia em crianças com SD

O tratamento da Leucemia é considerado uma poliquimioterapia, pois é realizado com diversos quimioterápicos utilizando ou não radioterapia. Além do mais, a administração da quimioterapia pode ser por via oral, intramuscular, intravenosa ou intratecal (medicação administrada diretamente no líquido cefalorraquidiano/líquor). Habitualmente, o método terapêutico da LMA são altas doses de quimioterapia em um curto intervalo de tempo, enquanto na LLA é utilizado doses menores com período longo (MOURA, 2014; SOLIZ, 2022).

Em consequente, o tratamento da LMA é dividido em grupos com risco de recaída conforme os exames clínicos e laboratoriais, para assim definir a intensidade. Assim, a terapia de indução é considerada a primeira fase do tratamento e tem como objetivo retirar as células neoplásicas do sangue periférico e da MO, ocasionando a remissão da Leucemia. Enquanto no tratamento de consolidação ou intensificação, considerada a segunda fase do tratamento, possui a finalidade de destruição das células leucêmicas, evitando uma recaída (SOLIZ, 2022).

Nessa ótica, a terapia da LLA é realizada em três fases, sendo a primeira fase de indução da remissão e possui como função a destruição dos blastos no sangue periférico e na MO, ocasionando a remissão da Leucemia. A segunda fase é consolidação e intensificação, inicia quando a Leucemia está em estado de remissão e a terceira fase é composta pela manutenção. Em tese, a indicação de transplante de células-tronco é



associada apenas quando o paciente possui pequenas chances de cura e, preferencialmente o doador deverá ser membro familiar compatível e, indivíduos sem parentesco entretanto compatível é recrutado como doador opcional (MOURA, 2014; SOLIZ, 2022; QUEIROZ, 2022; RODRIGUES; DE CAMARGO, 2003).

Além disso, é existente a terapia-alvo ou terapia direcionada, sua função resulta no tratamento em células específicas com a utilização de fármacos ou substâncias que identificam as células cancerígenas e atacam, possuindo uma sobrevida e chances de cura alta, pois geralmente, causam menos danos às células normais do que a quimioterapia ou radioterapia. Dessa maneira, tem a terapia com inibidores de tirosina quinase (ITC) que bloqueia a ação da enzima tirosina quinase e leva ao crescimento excessivo de glóbulos brancos. Já a terapia com anticorpos monoclonais que utiliza proteínas do sistema imunológico produzidas em laboratório para tratar várias doenças, incluindo o câncer. Esses medicamentos podem ser aplicados em células cancerígenas ou em outras células que contribuem para o crescimento do câncer. Além disso, a terapia com inibidores de proteassomas, as quais, impedem as ações dos proteassomas nas células cancerígenas, evitando a degradação de proteínas não necessárias. Dessa forma, a terapia direcionada alguns pacientes pediátricos podem receber terapia-alvo com anticorpos monoclonais em combinação com quimioterapia durante o tratamento de indução (QUEIROZ, 2022).

Outro fator relevante está voltado ao transplante de medula óssea que também desempenha um papel importante no tratamento de pacientes com alto risco de recaída ou em casos de recidiva. Em combinação com radioterapia preparatória intensa e quimioterapia, o transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) tem sido eficaz no tratamento e no efeito do enxerto contra a Leucemia (SOLIZ, 2022).

2.11 Importância do Biomédico no diagnóstico da Leucemia em crianças com SD

O diagnóstico precoce da Leucemia em crianças com SD é de extrema importância para garantir um tratamento adequado e melhorar as chances de recuperação. Nesse contexto, o papel do Biomédico é fundamental para o diagnóstico preciso e eficaz dessa doença, pois esse profissional é responsável por realizar uma série de exames laboratoriais, como análise do hemograma completo, imunofenotipagem e análise citogenética, que permitem identificar possíveis alterações hematológicas associadas à essa neoplasia hematológica. Além disso, esse profissional possui habilidades específicas na interpretação dos resultados e elaboração de laudos precisos, fornecendo informações valiosas para a equipe médica (FARIAS; CASTRO, 2004; FREITAS, et al., 2020).

Dessa forma, a atuação do Biomédico no diagnóstico da Leucemia em crianças com Síndrome de *Down* contribui para um tratamento mais adequado e personalizado. A SD está associada a um maior risco de desenvolvimento de Leucemia, e as crianças com essa condição requerem uma abordagem especializada. Deste modo, o profissional com seu conhecimento em hematologia, genética e biologia molecular, pode identificar precocemente a presença da neoplasia, permitindo o início imediato do tratamento adequado. Isso é crucial, pois o diagnóstico precoce está associado a melhores resultados e maiores chances de remissão completa da doença (ANDRADE, 2018; FREITAS, et al., 2020).

Além do diagnóstico, o Biomédico desempenha um papel essencial no acompanhamento e monitoramento do tratamento da Leucemia em crianças com SD. Por meio de exames laboratoriais periódicos, ele pode avaliar a resposta ao tratamento, detectar possíveis recaídas e ajustar a terapia conforme necessário. Essa monitorização contínua é crucial para garantir a eficácia do tratamento e a saúde geral da criança. A



presença do profissional na equipe multidisciplinar de cuidados de saúde das crianças com Síndrome de *Down* com Leucemia é fundamental para um cuidado abrangente e de qualidade (FREITAS, et al., 2020; DA SILVA, et al., 2006).

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foi evidenciado que crianças com Síndrome de *Down* possuem uma maior suscetibilidade ao desenvolvimento de Leucemia, principalmente a Leucemia Megacarioblástica Aguda. Diversos fatores genéticos e moleculares estão envolvidos nessa associação, incluindo alterações cromossômicas, como a trissomia do cromossomo 21, e mutações em genes específicos relacionados à essa neoplasma maligna.

Com isso, a identificação de alterações moleculares específicas permite uma abordagem personalizada, com tratamentos direcionados e com maior probabilidade de resposta positiva ao tratamento. No entanto, é fundamental ressaltar a necessidade de pesquisas contínuas nessa área, visando ampliar o conhecimento sobre os mecanismos moleculares envolvidos e aprimorar as estratégias de diagnósticos e tratamentos.

A biomedicina desempenha um papel essencial no acompanhamento e monitoramento do tratamento da Leucemia em crianças com SD, por meio de exames laboratoriais periódicos. Assim sendo, o Biomédico pode avaliar a resposta ao tratamento, detectar possíveis recaídas, auxiliando o médico ajustar a terapia conforme necessário, além disso, a colaboração multidisciplinar (com geneticistas, hematologistas e demais profissionais de saúde) são essenciais para oferecer um cuidado integral e individualizado a essas crianças.

Em suma, a associação molecular da Leucemia em crianças com SD é um campo em constante evolução, que demanda uma abordagem interdisciplinar e aprofundamento de estudos para proporcionar avanços significativos no diagnóstico, tratamento e prognóstico desses pacientes. A compreensão dos aspectos moleculares envolvidos nessa caracterização contribui para uma medicina mais personalizada e efetiva, buscando melhorar a qualidade de vida e a perspectiva de saúde dessas crianças.

REFERÊNCIAS

ABREU, G. A.; SOUSA, S. C.; GOMES, E. V. Leucemia Linfóide e Mieloide: uma breve revisão narrativa. *Brazilian Journal of Development*, v. 7, n. 8, p. 80666-80681. Mineiros, 2021.

ANDRADE, L. DA S. Aspectos genéticos da Leucemia Megacarioblástica Aguda em crianças com Síndrome de Down. Faculdade Ciências da Educação e Saúde. Brasília, 2018.

BRASIL. Diretrizes de atenção à pessoa com Síndrome de Down. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. – 1. ed., Brasília, 2013.



BRUWIER, A.; CHANTRAIN, C. F. Distúrbios hematológicos e Leucemia em crianças com Síndrome de Down. Eur J Pediatr 171, 1301–1307, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00431-011-1624-1>. Acesso em: 16 ago. 2022.

CARVALHO, V. A., et al. Temas em psico-oncologia. Editorial Summus. São Paulo, 2008.

CASONI, F. O., et al. (org.). Síndrome de Down. Universidade Federal de São Carlos: Genética na prática, 2020. Disponível em: <https://www.geneticanapratica.ufscar.br/temas/sindrome-de-down>. Acesso em: 14 out. 2022.

CAVALCANTE, M. S.; ROSA, I. S. S.; TORRES, F. Leucemia Linfóide aguda e seus principais conceitos. Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente.: FAEMA, v. 8, n. 2. ISSN: 2179-4200. DOI: <http://dx.doi.org/10.31072/rcf.v8i2.578>. Ariqueemes, 2017.

COELHO, C. A síndrome de Down. O portal dos psicólogos, 2016. Disponível em: <https://www.psicologia.pt/artigos/textos/A0963.pdf>. Acesso em: 13 out. 2022.

DA SILVA, G. C., et al. Diagnóstico laboratorial das Leucemias Mielóides agudas. Bras Patol Med Lab v. 42 n. 2 p. 77-84, Rio Grande do Sul, 2006.

DA MATA, C. S.; PIGNATA, M. I. B. Síndrome de Down: Aspectos Históricos, Biológicos e Sociais. Goiânia, 2014.

DB. PAPP - proteína alfa plasmática associada à gravidez - PAPP. DB Diagnósticos do Brasil, Guia de exames, 2022. Disponível em: https://gde.diagnosticosdobrasil.com.br/GDE_Home/DetalheDoExame.aspx?Exameld=PA PP, Acesso em: 01 nov. 2022.

DE SOUSA, F. N. L.; VIANA, R. A. M.; LINARD, C. F. B. M. O processo de inclusão escolar no desenvolvimento de crianças com Síndrome de Down. Rev. Expr. Catól.; v. 11, n. 1; 2022.

DOS SANTOS, C. S. M. A relação entre Leucemia Linfoblástica Aguda e crianças com Síndrome de Down. Faculdade de Medicina Lisboa, 2021.

DOWN, M. Qual a diferença entre Síndrome de Down com Mosaico e sem. Movimento Down, Rio de Janeiro, 2013. Disponível em: <http://www.movimentodown.org.br/2013/01/qual-a-diferenca-entre-sindrome-de-down-com-mosaico-e-sem/>. Acesso em: 04 nov. 2022.

FAGAN, K.; WU, Y. Robertsonian translocations. Em StatPearls. StatPearls Publishing. PMID: 31335068, 2020.

FARIAS, M. G.; BIERMANN, M. B. Análise morfológica, imunofenotípica e molecular na identificação da Leucemia Megacariocítica Aguda (LMA-M7). Rev. bras. Hematol. hemoter. 2007;29(4):387-393. Porto Alegre, 2007.



FARIAS, M. G.; DE CASTRO, S. M. Diagnóstico laboratorial das Leucemias Linfoides Agudas. Bras Patol Med Lab v. 40 n. 2 p. 91-8, Rio Grande do Sul, 2004.

FERNANDES B. F.; YAMAMOTO M.; CHAUFFAILLE M. L. L. F. Leucemia mieloide aguda: impacto da citogenética no diagnóstico e prognóstico. Rev Bras Hematol Hemoter. 33(3):224-229. doi:10.5581/1516-8484.20110056. 2011.

FIGUEIREDO, A. B. C. Rastreamento de mutações no gene GATA1 em crianças com Síndrome de Down. Instituto Nacional de Câncer Coordenação de Pesquisa Divisão de Medicina Experimental. Rio de Janeiro, 2008.

FREITAS, T. Q., et al. Epidemiologia e fatores prognósticos na Leucemia Mieloide Aguda associada à Síndrome de Down. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, v. 42, n. 1, p. 19-24, 2020.

FURTADO, D. C., et al. A relação entre a Síndrome de Down e as leucemias: uma revisão de literatura. In: I Congresso Acadêmico Beneficente de Oncologia e Hematologia (CABOH). (org.). - Goiânia, 2020. Disponível em: <https://www.doity.com.br/anais/icaboh/trabalho/159988>. Acesso em: 15 ago. 2022.

HAMERSCHLAK N. Leukemia: genetics and prognostic factors. Jornal of Pediatr. Rio de Janeiro, 2008. 84(4 Suppl):S52-57. doi:10.2223/JPED.1785

HITZLER J. K., et al. Outcome of children with Down syndrome and acute lymphoblastic leukemia treated on Dana-Farber Cancer Institute Acute Lymphoblastic Leukemia Consortium Protocols 00-001 and 05-001. Blood. 2017; 129(13):1910-1913. DOI: 10.1182.

INCA (Brasil). Diagnóstico precoce do câncer na criança e no adolescente. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer (INCA), Instituto Ronald McDonald, 2011. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br>. Acesso em: 15 ago. 2022.

LADINES-CASTRO, W., et al. Morfologia das Leucemias. Revista Médica do Hospital Geral do México. Vol. 79. Num. 2. DOI: 10.1016/j.hgmx.2015.06.007. 2016.

LYRA, Y. C.; LEITE, J. B. Associação entre Leucemia e Síndrome de Down: Revisão sistemática. Rio de Janeiro: Saber digital, 2019. Disponível em: <https://revistas.faa.edu.br/SaberDigital/article/view/795/582>. Acesso em: 10 ago. 2022.

MESQUITA, D. R. Diagnostico citogenético e molecular das alterações genéticas recorrentes em Leucemia da infância no Distrito Federal. Universidade Federal de Brasília, pós-graduação em ciências Médicas. Brasília, 2009.

MIGLIAVACCA, M. P. Cariótipo com Banda G: Sobre o exame e aplicações. GeneOne, 2020. Disponível em: <https://geneone.com.br/blog/cariotipo-com-banda-g/>. Acesso em: 01 nov. 2022.



MOORE, C. M. Chromosomal Disorders. Em J. E. Gray e Y. L. Jameson (Eds.), Endocrinology: Adult and Pediatric (pp. 262-279). Elsevier, 2020. doi.org/10.1016/B978-0-323-35868-7.00018-5

MOURA, S. V. Prognóstico de crianças com Síndrome de *Down* e leucemia mieloide aguda ou mielopoese anormal transitória. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer, 2014.

MUNTEAN, A. G.; CRISPINO, J. D. Differential requirements for the activation domain and FOG-interaction surface of GATA-1 in megakaryocyte gene expression and development. *Blood*. 2005. 106(1), 122-129.

OLIVETO, P. Diagnóstico pré-natal da Síndrome de Down. *Correio Braziliense Acervo*, 2009. Disponível em: https://www.correio braziliense.com.br/app/noticia/ciencia-e-saude/2009/11/19/interna_ciencia_saude,155837/diagnostico-pre-natal-da-sindrome-de-down.shtml. Acesso em: 01 nov. 2022.

ORKIN, S. H.; ZON, L. I. Hematopoiesis: an evolving paradigm for stem cell biology. *Cell*. Harvard, Department of Stem Cell and Regenerative Biology, 2008. DOI: 10.1016/j.cell.2008.01.025. PMID: 18295580; PMCID: PMC2628169.

PUI, C. H.; RELING, M. V. Genetic susceptibility to acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, 22(20), 4235-4249. doi: 10.1200/JCO.2004.10.003. 2004.

QUEIROZ, L. B. Abordagem molecular da Leucemia Transitória e da Leucemia Mieloide, associadas à Síndrome de Down. Brasília: Universidade de Brasília - Faculdade de Medicina, 2012.

QUEIROZ, L. D. G. Leucemia Mieloide Aguda (LMA) - Diagnóstico Laboratorial ao Tratamento. Uma Revisão Bibliográfica. Academia de Ciências e tecnologias, São Jose do Rio Preto, 2022.

RESENDE, A. S. S., et al. Caracterização das manifestações da Síndrome de Down no Brasil entre 2016 a 2020: um estudo epidemiológico. *Research, Society and Development*, 2022. v. 11, n.10, e285111032806, ISSN 2525-3409. DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i10.32806>.

RODRIGUES, K. E.; DE CAMARGO, B. Diagnóstico precoce do câncer infantil: responsabilidade de todos. Rio de Janeiro: Revista da Associação Médica Brasileira, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0104-42302003000100030>. Acesso em: 15 ago.2022.

ROSENBERG, C. Exame CGH Array/SNP-array: o que é e quais as suas aplicações. *GeneOne*, 2020. Disponível em: <https://geneone.com.br/blog/exame-cgh-array-snp-array/>. Acesso em: 01 nov. 2022.

RUBIAS, E. P. Síndrome de Down revisada. Universidade Federal do Paraná. Cruzeiro do Oeste, 2015.



SANCHEZ, L. De H. B. Diagnóstico laboratorial das Leucemias Agudas. São José do Rio Preto, 2020.

SHIMIZU, K, E.; ENGEL, J. D.; YAMAMOTO, M. Leucemias relacionadas ao GATA1. Nature Reviews Câncer, v.8, n, 42011, pág. 279-287, 2008.

SOLIZ, C. L. S. Leucemia infantil: quais são os tipos mais frequentes e quais sinais e sintomas podem causar. Hospital Leforte, São Paulo, 2022.