

**FACULDADE PATOS DE MINAS  
CURSO DE BIOMEDICINA**

**BRUNA GONÇALVES REIS AMARAL**

**SÍNDROME DE DOWN E A RELAÇÃO COM O  
DESENVOLVIMENTO DAS LEUCEMIAS AGUDAS**

**PATOS DE MINAS  
2016**

**BRUNA GONÇALVES REIS AMARAL**

**SÍNDROME DE DOWN E A RELAÇÃO COM O  
DESENVOLVIMENTO DAS LEUCEMIAS AGUDAS**

Artigo apresentado à Faculdade Patos de Minas como requisito parcial para a conclusão do Curso de Biomedicina.

Orientador: Prof. Esp. Bruno Tolentino  
Caixeta

**PATOS DE MINAS  
2016**

BRUNA GONÇALVES REIS AMARAL

SÍNDROME DE DOWN E A RELAÇÃO COM O  
DESENVOLVIMENTO DAS LEUCEMIAS AGUDAS

Trabalho de Conclusão de Curso aprovado em 03 de novembro de 2016, pela comissão examinadora constituída pelos professores:

Orientador: \_\_\_\_\_  
Prof.º. Esp. Bruno Tolentino Caixeta  
Faculdade Patos de Minas

Examinador: \_\_\_\_\_  
Prof. ºMe. Paulo Vinicius Rocha Pereira  
Faculdade Patos de Minas

Examinador: \_\_\_\_\_  
Biomédico Guilherme Santos Romão  
Faculdade Patos de Minas

# SÍNDROME DE DOWN E A RELAÇÃO COM O DESENVOLVIMENTO DAS LEUCEMIAS AGUDAS

Bruna Gonçalves Reis Amaral\*

Bruno Tolentino Caixeta\*\*

## RESUMO

Crianças com Síndrome de Down (SD) possuem um risco de 10 a 20 vezes maior de desenvolverem leucemias agudas comparadas a crianças que não apresentam trissomia do 21. Este estudo objetivou apresentar os genes GATA1 e TEL/AML, encontrados em portadores de síndrome de Down que são motivo de desenvolvimento das leucemias agudas, descrever sobre a síndrome de Down e suas generalidades, acompanhamento social da doença, ressaltando as leucemias agudas, seu diagnóstico e tratamento. Realizou-se, desse modo, um estudo baseado em revisões bibliográficas, sobre o tema síndrome de Down e a relação com o desenvolvimento das leucemias agudas, por meio de pesquisas de teses, dissertações, artigos científicos disponíveis na internet e livros, obtendo informações necessárias sobre o tema. Conclui-se que existe a relação entre a SD e o surgimento das leucemias agudas, devido à presença dos genes TEL/AML1 e GATA1 que modificam o DNA das células, presentes no processo leucemogênico causando o desenvolvimento também de outras patologias.

**Palavras-chave:** Síndrome de Down; leucemia; relação.

## ABSTRACT

Children with Down Syndrome (SD) have a 10 to 20-fold increased risk of developing acute leukemias compared to children who do not present with trisomy 21. This study aimed to present the GATA1 and TEL / AML genes found in Down syndrome Which are reasons for the development of acute leukemias, to describe Down syndrome and its generalities, social accompaniment of the disease, highlighting acute leukemias, its diagnosis and treatment. This, a study was carried out based on literature reviews on Down syndrome and the relationship with the development of acute leukemias, through researches of theses, dissertations, scientific articles available on the Internet and books, obtaining the necessary information About the subject. It is concluded that there is a relationship between SD and the onset of acute leukemias due to the presence of the TEL / AML1 and GATA1 genes that modify the DNA of the cells present in the leukemogenic process causing the development of other pathologies.

**Keywords:** Down Syndrome; leukemia; relationship.

---

\*Graduanda do curso Bacharelado de Biomedicina da Faculdade Patos de Minas (FPM), Patos de Minas, Minas Gerais, Brasil. brunamarallg@live.com

\*\*Prof.Esp.do curso de Biomedicina da Faculdade Patos de Minas (FPM), Patos de Minas, Minas Gerais, Brasil. brcaixeta@yahoo.com.br

## INTRODUÇÃO

A síndrome de Down (SD) é uma condição genética que possui particularidades, dentre elas, características como distúrbio mental, e a probabilidade é de 1:319 a 1:1000 nascidos. Essa alteração genética ocorre pelo excesso do cromossomo 21, ou seja, um cromossomo a mais no portador. A SD pode estar associada à gestações de mães com idade avançada. <sup>(2,3)</sup>

O portador tem um risco elevado de más formações congênitas internas nos primeiros anos de vida perante a população em geral, trazendo uma complicação clínica ao indivíduo. <sup>(4)</sup>

Portadores de SD tem um risco de 10 á 20 vezes de desenvolver Leucemias se comparado á indivíduos normais. O que leva os portadores de Síndrome de Down a desenvolver leucemias agudas?

As leucemias agudas são proliferações clonais de células jovens, provenientes da medula óssea, bloqueando o desenvolvimento celular. Em muitos casos essas células podem extravasar para o sangue e infiltrar para vários órgãos. Elas se diferenciam em linfoides e mielóides agudas. Não há causa evidente das leucemias, mas elas podem estar associadas em alguns fatores. <sup>(6)</sup>

Pacientes com leucemia possuem o sistema imune frágil, e possui susceptibilidade em adquirir infecções, servindo como causa de morbidade e mortalidade. Mas com os avanços da tecnologia há tratamentos que facilitam na cura da patologia. <sup>(7)</sup>

Há genes que controlam o ciclo da célula, mas se não houver função adequada desses genes, pode ocorrer aceleração na multiplicação das células, causando alterações genéticas que podem estar associadas no desenvolvimento das leucemias. <sup>(6)</sup>

O objetivo deste estudo foi apresentar os genes GATA1 e TEL/AML que são encontrados em portadores de Síndrome de Down através da produção acelerada de células da medula óssea, desenvolvendo as leucemias agudas, discorrendo sobre a Síndrome de Down e suas generalidades, diagnósticos e acompanhamento social da doença. Citando ainda as Leucemias agudas, seu histórico, diagnóstico e tratamento. Além de apresentar o gene GATA1 em crianças com síndrome de Down perante a leucemia mielóide aguda e o gene TEL/AML1 e a sua capacidade de

modificar diante dos portadores de Síndrome e Down desenvolvendo a leucemia linfóide aguda.

Na metodologia deste estudo foi realizada uma pesquisa por meio de revisões bibliográficas, no qual abrange o tema Síndrome de Down e a relação com o desenvolvimento das Leucemias. Por meio de pesquisas em publicações de 2 teses, 3 dissertações, 14 artigos científicos, retirados de jornais e revistas eletrônicas entre outras, obtidas em acervo digital e 1 livro disponível em biblioteca da Faculdade Patos de Minas. Sendo assim, o tema abordado foi retirado com base de dados de artigos científicos da Cielo e Bireme, publicados no período de 1995 á 2015, dissertações e teses disponíveis na Universidade Coimbra, Universidade Estadual de Campinas, Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, Instituto Nacional de Câncer e Universidade de Brasília.

## **REVISÃO DA LITERATURA**

### **Síndrome de Down**

A síndrome de Down(SD) é uma modificação genética, que estabelece uma das causas mais frequentes de deficiência mental. Distinguida há mais de um século por John Langdon Down. <sup>(1)</sup>

Esta patologia modifica o número de cromossomos, sendo localizada no cromossomo 21, ou seja, um cromossomo a mais ao indivíduo, portanto os 47 cromossomos. Que podem acontecer de três modos: trissomia livre, translocação cromossômica e mosaicismo. No Brasil há cerca de 8mil portadores de SD, que possuem grande importância epidemiológica. <sup>(3)</sup>

Há várias características típicas na Síndrome de Down, como retardo mental, hipotonia, cardiopatia congênita, problemas de visão e audição, obesidade e envelhecimento precoce. Citando também que, crianças portadoras de SD são predispostas a desenvolverem desordens hematopoiéticas, dentre elas, as mais incidentes as leucemias agudas. <sup>(1,3)</sup>

Nesse âmbito, crianças portadoras de SD, necessitam de cuidados médicos e especializados, com intuito de possuir uma melhor qualidade de vida. <sup>(3)</sup>

Atualmente tratamentos e terapias especializados, como a fisioterapia e a fonoterapia estão contribuindo para o desenvolvimento e no desempenho social dos portadores. O prognóstico vem prevalecendo a condição de vida e aumentando a sobrevivência dos portadores de SD, com expectativa de vida média chegando a mais de 55 anos. <sup>(1,2)</sup>

O risco de vida dos portadores apresentam possibilidades maiores nos primeiros anos, comparados à população em geral. Elevando as complicações clínicas e a frequência de más formações congênitas. <sup>(4)</sup>

As características clínicas na Síndrome de Down podem derivar na quantidade anormal de alguns genes que há na trissomia 21. No entanto, observa-se que, esta anormalidade está relacionada com o aumento das doenças na SD, citando como exemplo o desenvolvimento precoce das leucemias. <sup>(9,11)</sup>

Indivíduos com SD possuem um risco elevado de desenvolver leucemia linfóide aguda, leucemia mielóide aguda e carcinoma de testículo, sendo que o risco de tumores sólidos é diminuído. <sup>(2)</sup>

## **Leucemias agudas**

As leucemias são exemplos de doenças com modificações cromossômicas numéricas ou estruturais, que envolvem genes, e que podem ser alterados qualitativa ou quantitativamente, servindo de fatores para desenvolver as neoplasias. Essas propagações clonais aceleradas que impedem a maturação correta de células do sangue substituem em abundância células normais da medula óssea por células neoplásicas e são classificadas de acordo com o tipo e a maturidade da célula. <sup>(6,7,8)</sup>

Os genes que controlam o ciclo da célula podem ter um envolvimento na patogênese das leucemias, perdendo as estruturas fisiológicas que controlam a divisão, maturação celular e impedindo a ocorrência da apoptose. <sup>(6)</sup>

Nas Leucemias não há resultados precisos que são capazes de comprovar o aparecimento de células leucêmicas, no entanto existem possíveis causas que são observadas, tais como radiações ionizantes, vírus oncogênicos, fatores genéticos e congênitos, algumas substâncias químicas e fármacos e predisposição a doenças hematológicas. <sup>(6)</sup>

Os sintomas das Leucemias são inespecíficos, como cansaço, falta de ar, sinais de sangramento, anemia causando palidez das mucosas, infecções e febre. E também pode haver linfadenomegalia, inflamação dos testículos, vômitos e dores de cabeça, quando há envolvimento com o sistema nervoso. <sup>(8,9,10)</sup>

O diagnóstico preciso e a classificação correta das células são essenciais e possuem papel importante para realizar um tratamento com exatidão. No entanto é importante a realização da análise microscópica do sangue e da medula óssea, imunofenotipagem e citogenética, e quando há envolvimento com o sistema nervoso pode ser analisado o liquor. <sup>(8)</sup>

Uma das principais complicações do paciente leucêmico é a imunossupressão decorrente da própria doença e ou induzida pela quimioterapia. Além disso, pacientes pediátricos ainda apresentam alterações de caráter fisiológico na imunidade. Com o sistema imune deficitário, aumenta a susceptibilidade a infecções, as quais são importantes causas da morbidade e mortalidade. <sup>(7)</sup>

A genética molecular e a citogenética avançaram muito, detectando as células que possuem neoplasias hematopoiéticas, podendo explicar melhor as principais causas neoplásicas e permitindo o rastreamento dos genes envolvidos neste processo, sendo oncogenes e genes supressores de tumor. <sup>(8)</sup>

“Praticamente todas as leucemias possuem fatores prognósticos determinados por fatores citogenéticos, mais propriamente mutações adquiridas que, uma vez detectadas, possibilitam a abordagem adequada do paciente”. <sup>(9)</sup>

A Leucemia possui elevada mortalidade dentre as neoplasias na pediatria, pois as infecções são as maiores implicações e causa de óbitos secundários nos tratamentos das leucemias. <sup>(7)</sup>

As células leucêmicas são capazes de extravasar para o sangue, podendo infiltrar para o fígado, baço, linfonodos e outros tecidos, conferindo casos de metástase. <sup>(6)</sup>

## **Leucemia Linfóide Aguda**

A Leucemia Linfóide Aguda (LLA) é uma neoplasia maligna que se denomina pela produção anormal de blastos de origem linfóide, não havendo produção adequada das outras linhagens celulares hematológicas. <sup>(9,10)</sup>

Não há causa evidente no surgimento da LLA, mas há fatores ambientais que são observados, como a exposição à radiação ionizante e de certos produtos químicos tóxicos que facilita a incidência de leucemia aguda. “Já está bem documentada a alta incidência de leucemia em sobreviventes das explosões de bombas atômicas no Japão durante a Segunda Guerra Mundial”.<sup>(11)</sup>

A LLA é a evidência maior de câncer na infância, e que teve sucesso nos resultados do tratamento através da quimioterapia, que é aplicada nos fatores prognósticos, que dentre eles incluem as modificações genéticas.<sup>(2)</sup>

O diagnóstico é realizado por meio da análise do sangue e da medula óssea no microscópio, imunofenotipagem e citogenética.<sup>(9)</sup>

O tratamento é alcançado através da quimioterapia. Pacientes que necessitam de tratamento deve ser realizado assim que houver a confirmação do diagnóstico. “A fase inicial do tratamento é chamada de indução e deve incluir o tratamento ou prevenção da doença no sistema nervoso central que inclui a quimioterapia no intratecal.” Após a quimioterapia o paciente deve usar medicamentos, comumente oral, como forma de manutenção por 2 a 3 anos.<sup>(9)</sup>

### **Leucemia Mielóide Aguda**

Diferentemente da LLA, a Leucemia mielóide aguda(LMA), é a propagação clonal de células indiferenciadas “blásticas” de característica mielóide, que se originam de células tronco hematopoiética ocorrendo substituição de células normais por células neoplásicas.<sup>(9,13)</sup>

A maioria dos casos de LMA não há relação evidente, mas há algumas relações que são analisadas nos pacientes como a exposição do Benzeno, irradiações ionizantes e a exposição de quimioterapia. Como resultado, ocorre uma propagação inexorável de células imaturas de origem hematopoiética, que perdem a capacidade de desenvolvimento.<sup>(9,6)</sup>

As alterações genéticas estão envolvidas no processo das neoplasias, em que há genes que controlam o ciclo celular. Portanto a perda desses controladores pode ocasionar desordem na proliferação e maturação das células.<sup>(6)</sup> “A LMA é uma doença predominante em adultos, com mais de 50% dos casos geralmente após os 60 anos de idade. São mais incidentes no sexo masculino e representam cerca de

15%-20% das LA da infância e 80% dos adultos, e apresentam um prognóstico pobre, especialmente em pacientes idosos”.<sup>(6)</sup>

Na LMA há vários tipos de células que estão presentes no sangue e medula óssea, levando à classificação de 8 subtipos diferentes de doença, observados através da imunofenotipagem, no qual podemos observar:<sup>(9)</sup>

M0-LMA	sem diferenciação morfológica;
M1-LMA	com mínima diferenciação morfológica
M2-LMA	com diferenciação (componente monocítico < 20%);
M3-LMA	promielocítica hipergranular M3 variante hipogranular
M4-LMA	mielomonocítica (células ≥ 20%) M4 variante
M5-LMA	monocítica (com células monocíticas ≥ das células leucêmicas)
M5a-LMA	monoblástica ( sem diferenciação, blastos ≥ 80%)
M5b-LMA	monocítica (com diferenciação, blastos < 80%)
M6-LMA	eritroleucemia e variante
M7-LMA	LMA megacarioblástica. <sup>(6)</sup>

No diagnóstico da LMA faz-se em análise morfológica das células e no microscópico a identificação dos blastos. Através do material obtido pode ser realizado técnicas de imunofenotipagem e citogenética. A análise dos cromossomos é favorável para o tipo de tratamento de cada caso. As mutações podem ser identificadas através de técnicas como hibridização in situ por fluorescência (FISH) e reação em cadeia polimerase (PCR) que tem papel importante.<sup>(9)</sup>

O diagnóstico deve ser realizado o mais cedo possível, sendo importante fazer primeiramente o tratamento quimioterápico inicial a indução, que objetiva a obtenção da chamada remissão, desaparecendo os blastos da medula óssea. Quando atinge a remissão, ocorre o restabelecimento dos glóbulos vermelhos, brancos e plaquetas, havendo uma produção normal. “As drogas utilizadas são a citarabina ou Aracytin por 7 a 10 dias e a idarrubicina ou daunorrubicina”. Quando há casos de bom prognóstico não há necessidade de transplante de medula óssea. Mas em casos de prognósticos antagônico deve ser realizado o transplante.<sup>(9)</sup>

## Relação da Síndrome de Down com as Leucemias agudas

A Síndrome de Down se associa a um risco aumentado no desenvolvimento do câncer (6 vezes maiores que em pacientes em geral), e principalmente neoplasias hematopoiéticas (10 a 20 vezes maior), mas não há etiologia conhecida.<sup>(8,11,5)</sup>

O cromossomo 21 humano, é o menor dos autossomos, e possui cerca de 255 genes conhecidos, conforme os dados do projeto genoma humano. A banda cromossômica 21q22, que faz parte de 1/3 nesse cromossomo tem mostrado uma relação com as características da SD. Portanto a diferenciação e identificação dos genes auxiliam nas bases moleculares da patologia.<sup>(1,12,18)</sup>

Existem genes que se envolvem na diferenciação e proliferação de células normais, e estes genes podem ajudar na progressão de células malignas alterando a estrutura e a expressão da célula. No entanto os proto-oncogenes e as mutações se ativam e podem estar envolvidas no desenvolvimento das leucemias.<sup>(17)</sup>

Na maior ocorrência das leucemias, é preciso que ocorra uma alteração gênica ou epigenética para haver o desenvolvimento de uma célula maligna. Portanto pode ocorrer uma alteração seguida de mudanças cromossômicas secundárias, que possui importante papel no desenvolvimento da doença. As anormalidades cromossômicas secundárias são capazes de ativar oncogenes ou eliminar genes capazes de sofrer uma progressão da neoplasia. Podem ocorrer também alterações na constituição cromossômica perante a instabilidade de células neoplásicas. Porém as anormalidades genéticas existentes distinguem a evolução da célula neoplásica.<sup>(17)</sup>

Os modos do cromossomo 21 adicional colaborar no processo leucemogênese ainda não são claros. Estudos apontam que existem oncogenes relacionados a leucemia localizados no cromossoma 21, não havendo resultados claros na associação com o desenvolvimento da LLA em SD.<sup>(10,9,2)</sup>

A LLA possui uma incidência maior em crianças, no qual houve grande melhora perante o tratamento desta patologia utilizando os agentes quimioterápicos e a aplicada identificação de fatores prognósticos, que utiliza as terapias adequadas e menos agressivas.<sup>(2)</sup>

Há possíveis fatores nos casos de LLA em portadores de SD, dentre eles, a decorrência oncogênica direto no cromossoma 21, referindo-se ao cromossoma

adicional, um efeito que possa haver no cromossoma 21 aumentando a proliferação das células progenitoras linfoides fetais, podendo evoluir para leucemia, e um fator imunológico alterado auxiliando no desenvolvimento de infecções que se caracterizam com a SD. <sup>(3)</sup>

A Forma em que a trissomia 21 predispõe no desenvolvimento das leucemias agudas é a modificação de gene ou genes no cromossomo 21, que são capazes de estimular a proliferação da leucemogênese. <sup>(19)</sup> Neste trabalho foram abordados apenas uma associação genética para cada tipo de leucemia, dentre eles, os mais incidentes, o gene TEL/AML1 para LLA e GATA1 para LMA-M7.

Uma das anomalias cromossômicas que identificam e auxiliam no processo da LLA é a (t12;21), que cria um gene fusão TEL (ETV6) no cromossomo 12 e a região codificante do gene AML1 (RUNX1) no 21. Acreditam-se que pelo fato do indivíduo nascer com SD, ou seja, o cromossomo adicional, ele é responsável pelo surgimento de determinados genes, que atuam no desenvolvimento da leucemogênese. <sup>(2,8,12)</sup>

Os linfócitos de linhagem B e a presença da fusão TEL/AML1, estão presentes com muita frequência em pacientes com SD-LLA. No entanto os dados de sobrevida destes pacientes são avaliados em piores resultados, mas que estudos recentes vêm mostrando bons resultados em pacientes tratados desde 1995, aumentando a sobrevida de até 75%. <sup>(2,)</sup>

A LLA em SD é uma patologia que possui vários fatores distintos, e que se origina exclusivamente em células B. “Anormalidades genéticas favoráveis associadas com precursores B envolvem a hiperdiploidia(mais de 50 cromossomos) e a fusão TEL-AML1 ou t(12:21)”. <sup>(12, 9,5)</sup>

A hiperdiploidia gera alta sensibilidade dos blastos diante a quimioterapia. Acredita-se que este fato acomete perante os achados in vitro, que acontece apoptose espontâneo destas células, pois elas têm alta sensibilidade no acúmulo de doses de metotrexano perante o tratamento. No entanto pacientes hiperdiploides possuem 3 á 4 cópias do cromossomo 21 que acarreta um gene capaz de codificar e reduzir o transporte do folato. <sup>(8,9,11)</sup>

Os resultados dos tratamentos de doentes leucêmicos em pacientes com SD, na maioria das vezes são inferiores do que os sem SD, podendo ser devido ao pouco conhecimento citogenético e ao menor numero de casos ocorridos de pacientes com SD. Porém há melhoria nos resultados de tratamentos perante os

estudos e conhecimentos adquiridos segundo as consequências da toxicidade, como a maior constância da mucosite, hiperglicemia e complicações infecciosas. <sup>(10)</sup>

A síndrome mielodisplásica (SMD) é uma patologia que no diagnóstico não atinge os critérios FAB e que inclui uma série de alterações hematológicas, como citopenias, hematopoiese deficiente e medula óssea geralmente hiperclular. Podendo ocorrer displasia em uma ou mais linhagens celulares como mielóide, eritróide ou plaquetária, que na ocorrência da evolução de 30 a 40% podem evoluir para leucemia mielóide aguda. <sup>(20)</sup>

Outra leucemia que apresenta uma forte associação a SD é a leucemia megacariocítica aguda (LMA-M7). É um subtipo raro, que há ocorrência de megacarioblastos primitivos, ocorrendo em menos de 5% dos casos de LMA, que se associa com a mielofibrose e o nível de incidência ocorre em crianças menores de 3 anos e em idosos. Portanto a LMA-M7 é o subtipo mais comum de leucemia mielóide aguda em crianças com síndrome de Down, e ocorre um bom prognóstico neste grupo de pacientes, se comparados aos casos de SD-LLA. <sup>(19)</sup>

O gene importante no diagnóstico da LMA-M7 GATA1 é localizado no cromossomo X, ele codifica um fator de transcrição hematopoiético, que possui grande importância na diferenciação da linhagem eritróide e megacariocítica. No entanto ele é essencial para a maturação do sistema hematopoiético, sobretudo as células eritróides, megacariócitos, eosinófilos e mastócitos, auxiliando na proliferação, diferenciação e a apoptose normal das células. <sup>(18,19)</sup>

O GATA1 possui função na fase pré-natal no desenvolvimento hematopoiético. As mutações são detectadas nos blastos leucêmicos e possuem várias pequenas deleções, duplicações e inserções no éxon 2, causando parada na função do gene e auxiliando no aumento de clones celulares, expandindo e para uma leucemia. <sup>(18)</sup>

O gene GATA1 traduz duas proteínas, a isoforma longa GATA1 e a isoforma curta GATA-1s. Há várias estruturas em que um mesmo gene se acarreta diferentes RNA mensageiros (mRNAs). O mecanismo *splicing* alternativo pode ser o mais utilizado neste processo, ocorrendo de forma que os introns são removidos e os éxons se ligam depois de uma transcrição do RNA. Sendo assim, através deste processo a região codificadora da proteína GATA1, surge a isoforma de menor peso molecular (GATA-1s), ligando-se o éxon 1 e o 3. <sup>(18,20)</sup>

O mecanismo de *splicing* alternativo pode se relacionar com muitas doenças, inclusive o câncer. As mutações que ocorrem nas doenças podem alterar o processo *splicing*. No entanto foram encontradas mutações no éxon 2 do gene GATA1 que foi alterado o processo *splicing* e produziu apenas a proteína GATA-1s em crianças com síndrome de Down. <sup>(20)</sup>

A presença única da proteína GATA-1s, juntamente com alguma mutação ou algum fator da síndrome de Down específico pode está agregada no desenvolvimento de SMD ou LMA. <sup>(20)</sup>

As mutações somáticas no éxon 2 desses genes que codificam o fator de transcrição GATA1 hematopoiético, foram encontrados blastos da leucemia megacariocítica, em pacientes com SD, que indica papel importante das mutações no desenvolvimento desta patologia. <sup>(18)</sup>

As várias mutações nos genes do cromossomo 21 encontradas, já foram identificadas em leucemias, e muitos dos genes são reconhecidos como codificadores transcricionais que atuam nas fases da hematopoiese. Deste modo, precisa haver uma contribuição de genes no cromossomo 21 presentes que auxiliam com as mutações no gene GATA1 para desenvolver a leucemogênese. <sup>(17)</sup>

Existem fatores que se interagem quando duas proteínas formam complexos proteicos que podem estimular ou paralisar determinadas regiões gênicas, o que pode ocorrer entre o GATA1 e o gene RUNX1 que atua com muita importância e participa também na maturação dos megacariócitos e na diferenciação de células T e B. <sup>(17,18)</sup>

Estudo recente corrobora que há uma interação com o domínio dedo de zinco do GATA1 e o domínio *Runt* do RUNX1 no processo normal de diferenciação megacariocítica. O RUNX1 está localizado em uma região do cromossomo 21 chamada de “região crítica da SD” e que essa associação pode ter relação importante em casos de leucemias em crianças com SD. <sup>(18)</sup>

Na maioria das vezes há correção espontânea das células durante o período neonatal, 20% dos casos pode haver o desenvolvimento de LMA-M7 dentro dos primeiros 4 anos. No entanto é muito importante o reconhecimento desta patologia em crianças com síndrome de Down. <sup>(18)</sup>

Os blastos encontrados nos pacientes com LMA-M7 respondem a quimioterapia, pois eles têm uma sensibilidade maior a agentes quimioterápicos,

levando a um bom prognóstico. No entanto a sobrevida do portador é menor devido ao cromossomo adicional. <sup>(18)</sup>

O prognóstico não depende somente das anormalidades citogenéticas, outros fatores podem contribuir para um pior prognóstico não dependendo da alteração cromossômica deparada. Porém é importante o estudo das anormalidades cromossômicas para melhor diagnóstico e tratamento das leucemias agudas. <sup>(19)</sup>

### **Citogenética Clínica**

A Citogenética clínica aplica em estudar os cromossomos e sua herança genética. A análise cromossômica nos dias atuais possui uma evolução considerável em resolução e precisão na área médica clínica que há grande importância no diagnóstico. <sup>(14)</sup>

As anomalias cromossômicas formam importante papel nas doenças genéticas. Ocorrendo muitas perdas reprodutivas, malformações congênitas e retardo mental, atuando também na patogenia da malignidade. Essas anomalias específicas são responsáveis por mais de 100 síndromes identificadas atualmente. <sup>(14)</sup>

“A Citogenética aplicada à clínica se iniciou no diagnóstico das leucemias, com descoberta em 1960 do cromossomo Philadelphia (ph), um marcador da leucemia mielóide crônica”. Hoje ela permite detectar as alterações cromossômicas, classificando a citogenética das neoplasias hematológicas, distinguindo os diferentes estágios das neoplasias, avaliação da remissão, agudização e do prognóstico das patologias e dos genes envolvidos nos procedimentos. <sup>(8)</sup>

A Citogenética na análise da LMA é extrema importância no prognóstico, no qual são detectadas as anormalidades cromossômicas que há nas células e que se relacionam com as leucemias, encontradas em mais de 65% dos casos. <sup>(13)</sup>

A análise citogenética é aprovada pela análise microscópica dos cromossomos nas células da medula óssea durante a divisão celular em que desaparece a carioteca e os cromossomos se alinham na região mediana da célula (metáfase). E pode ser concluída com técnicas de hibridização in situ, hibridização fluorescente in situ (FISH), que pode confirmar a presença de reorganização. <sup>(6)</sup>

O método de FISH pode ser utilizado mostrando a origem clonal das leucemias, e a eficácia da terapia no tratamento. Detectando a presença da

patologia no local de acordo com a terapia, observar a recaída da doença e distinguir as anomalias cromossômicas numéricas, bem como o aumento e deleção dos genes. <sup>(15)</sup>

A análise da genética molecular é fundamental no diagnóstico do DNA, por meio da reação em cadeia polimerase (PCR), ou na análise do RNA por PCR da transcriptase reversa (RT-PCR) e também por PCR em tempo real. O propósito da análise de genética pode ser tanto pelo local da clonalidade, para detectar os genes que expressam imunoglobulinas, ou pela identificação de uma característica por um determinado tipo de LMA. E auxilia na classificação das leucemias agudas, que monitora o local da doença mínima após remissão induzida pela terapia. <sup>(6)</sup>

### **Imunofenotipagem**

A imunofenotipagem possui a capacidade de distinguir o clone anormal, detectar a linhagem e observar em qual estágio de maturação a célula se encontra, monitorando os fenótipos aberrantes para determinar a doença. <sup>(13)</sup>

A imunofenotipagem ocorre através de anticorpos monoclonais marcados, que detectam epítomos específicos de antígenos celulares. São utilizadas amostras com suspensões de células do sangue ou da medula óssea, e se indispensável pode ser feita em cortes histológicos. As técnicas utilizadas de imunofenotipagem são a Citometria de fluxo e imunocitoquímica. <sup>(6)</sup>

A citometria de fluxo é uma técnica que possui quatro componentes importantes, um laser que atua sobre as células, fotodetector de sinais, suspensões celulares marcadas com anticorpos fluorescentes e um computador ligado ao sistema. O computador produz gráficos e histogramas que analisa as populações celulares diferentes em uma só amostra. A citometria de fluxo é favorável no diagnóstico, classificação, monitoramento, como na diferenciação das células neoplásicas. É utilizada na maioria das vezes na diferenciação entre as leucemias mielóide e linfóide que possui muita importância. <sup>(17,6)</sup>

As colorações citoquímicas são utilizadas no diagnóstico e na classificação das leucemias, podem ser sobrepostas tanto na medula óssea quanto no sangue periférico, ajudando na confirmação da origem celular, mielóide e/ou monocítica. Mesmo com a evolução da imunofenotipagem, as reações citoquímicas ainda são empregadas na LMA. <sup>(6)</sup>

Na imunofenotipagem é preciso realizar o isolamento das células hematopoiéticas do sangue ou da medula óssea, essas células são tratadas com solução hipotônica ocorrendo uma lise das hemácias e são incubadas com anticorpos monoclonais. A lise possui grande importância, pois se as hemácias não forem destruídas elas podem trazer resultados imprecisos. Os fatores que mais modificam os resultados da imunofenotipagem são o tipo e a qualidade da amostra, pois o preparo dos reagentes, amostras, e a calibração durante a análise e interpretação dos resultados trazem padrões precisos. <sup>(16)</sup>

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A SD possui grande relevância, pois é uma patologia que envolve o cromossoma humano, que possui genes capazes de alterar o DNA das células, e conseqüentemente desenvolverem patologias complexas, como as leucemias agudas. Contudo foi identificado no estudo duas associações citando os genes GATA1 e TEL/AML1, considerados os mais incidentes e que estão envolvidos no processo leucemogênese, sendo que o TEL/AML1 está relacionado com a LLA, especificamente os linfócitos B e o GATA1 com a LMA-M7.

As tecnologias atuais se inserem nesse contexto realizando o diagnóstico precoce das doenças genéticas e no seu acompanhamento. Conduta que auxilia muito a terapêutica dos indivíduos acometidos, podendo ser analisado através de técnicas avançadas disponíveis atualmente, que hoje são utilizadas resultando na obtenção de resultados precisos, visando melhora e reduzindo impacto na qualidade de vida desses indivíduos.

Perante os estudos analisados foi concluído que os genes citados há sim relação com a SD perante as leucemias agudas, porém há ainda escassez de estudos que comprovem essa relação, sugerindo, portanto que vários estudos devem ser continuados a fim de aumentar o conhecimento sobre. Portanto pesquisas futuras vão ser capazes de trazer melhora perante o diagnóstico, prognóstico e tratamento das patologias.

## REFERÊNCIAS

- 1- Moreira LMA, El-Hani CN, Gusmão FAF. A Síndrome de Down e sua patogênese: Considerações sobre o determinismo genético. Rev. Bras. Psiquiatr. 2000;22(2):96-9.
- 2- Chauffaille MLLF. LLA em portadores de síndrome de Down. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2009;31(5):305-306
- 3- Figueirero AEC, Figueiras ACM, Moraes AN, Souza ICN, Brasil LMBF, Piani PPF. Síndrome de Down: Aspectos citogenéticos, clínicos e epidemiológicos. Rev. para. med. 2012;26(3):33-40
- 4- Boy R, Neto JGB, Vargas FR, Fontana C, Almeida JCC. Síndrome de Down: Análise Clínica, Citogenética e epidemiologia de 165 casos. J. Pediatr. 1995;71(2):88-92.
- 5- Fett-Conte AC, Vendrame-Goloni CB, Homsy CM, Borim LNB, Zola PA, Ricci O. Estudo cromossômico do sangue periférico de pacientes com diferentes tipos de leucemia no Hospital de Base, São José do Rio Preto-SP. Rev. bras. hematol. hemoter. 2000, 22(3): 374-386
- 6- Silva GC, Pilger DA, Castro SM, Wagner SC. Diagnóstico laboratorial das leucemias mielóides agudas. J. Bras. Patol. Med. Lab. 2006;42(2):77-84.
- 7- . Gabe C, Almeida DR, Siqueira LO. Avaliação de eventos infecciosos oportunistas em crianças portadoras de leucemias. Rev. bras. hematol. hemoter. 2009;31(2):74-79
- 8- Hamerschlak N. Leucemia: Fatores prognósticos e genética. J. Pediatr. (Rio J.) 2008;84(4):52-57.
- 9- Viana RC, Gonçalves MR, Almeida ALV, Almeida JB, Oliveira CNT, Souza CL, et al. Leucemia Linfoblástica aguda em crianças com síndrome de Down: uma revisão da literatura sobre os aspectos biológicos e genéticos. Rev. Ciência e Desenvolvimento. 2015;8(2):66-78.
- 10- Souza MS. Estudo epidemiológico dos casos de leucemia linfóide aguda nas crianças e adolescentes tratados no centro de tratamento onco hematológico infantil-cetohi, do hospital Regional de Mato Grosso do Sul [dissertação] [Internet]. Campo Grande: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul; 2013. [acesso em 2016 abr

20].

Disponível

em:

<https://sistemas.ufms.br/sigpos/portal/trabalhos/download/1119/cursold:89>

- 11-Zen PRG, Dauth LE, Rosa RFM, Paskulin GA. Evolução clínica e fusão TEL/AML1 em pacientes pediátricos com Síndrome de Down e Leucemia Linfoblástica aguda. Rev.Bras.Hematol.Hemoter.2009;31(5):321-5.
- 12-Guarino PIS. Avaliação de alterações genéticas e epigenéticas envolvidas na susceptibilidade a cancro na Síndrome de Down[Dissertação][internet]. Coimbra: Faculdade de Ciências e tecnologia Universidade de Coimbra;2012.[acesso em 2016 mar 17]. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10316/26044>
- 13-Pelloso LAF, Chauffaille MLLF, Ghaname FS, Yamamoto M, Bahia DMM, Kerbauy J. Cariótipo em Leucemia Mielóide Aguda: Importância e tipo de alteração em 30 pacientes ao diagnóstico. Rev. Assoc. Med. Bras. 2003;49(2): 150-5.
- 14-Nussbaum RL,Mc Innes RR, Willard HF. Genética Médica.Rio de Janeiro: Editora Guanbara Koogan S.A;2002.
- 15-Sagrillo MR, Cardoso SH, Silva LRJ, Graça CHN, Ferreira E,Hamerschlak N et al. Leucemia promielocítica aguda:caracterização de alterações cromossômicas por citogenética tradicional e molecular(FISH).Rev. Bras. Hematol. Hemoter.2005; 27(2):94-10.
- 16-Quixabeira VBL, Saddi VA. A importância da imunofenotipagem e da citogenética no diagnóstico das leucemias: Uma revisão da literatura. Rev. RBAC.2008;40(3):199-202.
- 17-Queiroz LB. Abordagem Molecular da Leucemia Transitória e da leucemia mielóide, associada á Síndrome de Down[Tese].Brasília:Universidade de Brasília;2012.
- 18-Figueiredo ABC.Rastreamento de Mutações no gene GATA1 em crianças com síndrome de Down [dissertação].Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer;2008.
- 19-Farias MG, Biermann MB. Análise morfológica, imunofenotípica e molecular na identificação da leucemia megacariocítica aguda(LMA-M7). Rev. Bras. Hematol. Hemoter].2007;29(4):387-393
- 20-Hollanda LM. Funções do gene GATA1: contribuições do estudo de doenças hematológicas[Tese].Campinas: Universidade Estadual de Campinas;2006.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente á Deus pelo dom da vida e por ser um guia que em momento algum, não me deixou desistir.

Quero agradecer também aos meus pais e familiares que sempre me deram forças, preparação e coragem para enfrentar os obstáculos da vida.

Ao professor Bruno Tolentino Caixeta por ser um orientador de muita sabedoria e dedicação do início á conclusão deste trabalho.

Aos professores e colegas que foram suporte dos meus conhecimentos adquiridos, criando também um laço de amizade.

A vida nos dá oportunidades, e busquei aquilo que me fez bem, um mérito pelo qual me trouxe satisfação e orgulho. E hoje quero somente agradecer.