

## ASSOCIAÇÃO ENTRE LEUCEMIA E SÍNDROME DE DOWN: REVISÃO SISTEMÁTICA

Yuri Carvalho Lyra<sup>1</sup> e Juliana Brovini Leite<sup>1</sup>

### RESUMO

Leucemia é um tipo de câncer que atinge os glóbulos brancos, responsáveis pela defesa do organismo. Síndrome de Down é uma alteração cromossômica, com um cromossomo extra 21. Os estudos tiveram como objetivo analisar a associação entre leucemia e síndrome de Down, e as possíveis causas que levam crianças com síndrome de Down a desenvolverem leucemia em proporções maiores que crianças sem essa alteração cromossômica. Foi realizada uma revisão sistemática tendo como referência a base de dados *Web of Science*, onde foram encontrados 10 artigos de revisão bibliográfica realizados com humanos, com idade entre 0 e 18 anos e publicados entre os anos de 2000 e 2015. Foram inseridos neste trabalho os estudos de maior relevância no tema abordado de acordo com os critérios de inclusão e exclusão aplicados. Foi observado que crianças com síndrome de Down têm maior probabilidade de diagnóstico de leucemias agudas em relação às crianças sem síndrome de Down, e que as mutações gênicas estão altamente relacionadas com o desenvolvimento de leucemias nessas crianças. Verificou-se que a trissomia 21 está associada de alguma forma com o alto risco de crianças com síndrome de Down desenvolverem leucemias e que as mutações gênicas estão altamente envolvidas no desenvolvimento das leucemias agudas.

**Palavras-chave:** Síndrome de Down, leucemia.

1. Biomédico graduado pela Universidade Federal Fluminense, Mestre em Ciências Biomédicas pela Universidade Federal do Rio de Janeiro

2. Farmacêutica-bioquímica. Doutora em Saúde.

# ASSOCIATION BETWEEN LEUKEMIA AND DOWN SYNDROME: SYSTEMATIC REVIEW

## ABSTRACT

Leukemia is a type of cancer that affects the white blood cells responsible for defending the body. Down syndrome is a chromosomal change, with an extra chromosome 21. The studies were analyzed addressing the association between leukemia and Down syndrome, and possible causes that lead children with Down syndrome to develop leukemia in higher proportions than children without this chromosomal change. We conducted a systematic review with reference to the database Web of Science, which found 10 articles of literature review conducted in humans, aged 0 to 18 years and published between the years 2000 and 2015 were included in this work the most relevant studies addressed the issue of compliance with agreed inclusion and exclusion criteria. It was observed that children with Down syndrome are more likely to diagnosis of acute leukemia compared to children without Down syndrome, and that the gene mutations are highly related to the development of leukemia in these children. It was found that trisomy 21 is somehow associated with the high risk children with Down syndrome has come to leukemias and gene mutations that are heavily involved in the development of leukemia.

**Keywords:** Leukemia, Down syndrome.

## INTRODUÇÃO

Leucemia é um tipo de câncer maligno que atinge os glóbulos brancos, denominados leucócitos, que são responsáveis pelo funcionamento do nosso sistema imunológico. Devido ao acúmulo de grande quantidade de leucócitos indiferenciados na medula óssea e no sangue, em diferentes estágios de maturação, há uma redução das funções imunológicas do organismo, podendo levar o indivíduo a condições graves de saúde (INCA, 2018).

É o câncer de maior incidência em crianças, compondo 1/3 dos cânceres infantis. Mais especificamente, o tipo mais comum encontrado em crianças é a Leucemia Linfóide Aguda (LLA). A LLA pode ocorrer em qualquer idade, porém sua prevalência é mais comum na faixa etária pediátrica, compreendendo 80% dos casos em crianças entre dois e cinco anos de idade, com prevalência em meninos e de cor branca (FARIAS et al., 2004).

Sabe-se que fatores hereditários e ambientais estão envolvidos no aumento do número de casos dessa doença (MEZEI et al., 2014). Os primeiros sintomas são

semelhantes aos de muitas outras, podendo ocorrer de forma conjunta ou isolada, como febre, episódios frequentes de cansaço e falta de apetite. Todavia há sintomas mais graves, que caracterizam um maior estado de alerta quando presentes e associados com os anteriores, como manchas roxas pelo corpo, dores nos ossos e articulações, palidez, náuseas e vômitos, visão dupla, desorientação e dificuldade de cicatrização. Quadros de anemias e infecções recorrentes são comuns em muitos pacientes (SILVA et al., 2004).

Em comparação com as crianças em geral, crianças com síndrome de Down, uma alteração cromossômica que tem como característica um cromossomo extra 21, conhecido como trissomia 21, que ocorre durante a formação dos gametas onde a meiose resulta um zigoto com três cromossomos 21 ao invés de dois, têm um maior risco de desenvolver leucemia (MEZEI et al., 2014). Acredita-se que a trissomia seja um fator de predisposição ao câncer, já que muitas dessas crianças já nascem com uma Leucemia Transitória, ou Doença Transitória Megaloblástica (DTM) (WEBB, 2005). O risco é 10 a 20 vezes maior de crianças com essa alteração cromossômica desenvolverem leucemia (BASSAL et al., 2005; HITZLER et al., 2005; WEBB, 2005; WHITLOCK, 2006; LINABERY et al., 2009; MALONEY, 2011; BRUWIER et al., 2011; IZRAELI et al., 2015). Estima-se que uma em cada 300 crianças com síndrome de Down terão leucemia, enquanto uma em cada 3.500 crianças sem síndrome de Down terão leucemia. O primeiro estudo da associação da síndrome de Down com a leucemia ocorreu a mais de 75 anos atrás (MALONEY, 2011).

Mediante o exposto, observamos que crianças com síndrome de Down têm uma propensão maior a desenvolverem leucemia, e que há poucas evidências sobre o referente assunto. Dessa forma, o objetivo do presente estudo será analisar, por meio de uma revisão sistemática, a associação entre a alteração genética de crianças com síndrome de Down e a leucemia.

## MATERIAIS E MÉTODOS

### Estratégias de Busca

Foram analisados os mais relevantes estudos publicados originalmente na língua inglesa, apenas em humanos com idade entre 0 e 18 anos, e utilizando como referência a base de dados *Web of Science*. Com objetivo de selecionar estudos de maior evidência científica, foram contemplados artigos de revisão de literatura publicados entre os anos de 2000 a 2015. Na estratégia de busca foram utilizadas as seguintes palavras-chaves: “*leukemia e Down syndrome*”, e para identificar os delineamentos dos estudos, foi empregado o termo: “*Literature Review*”. Os critérios de inclusão e exclusão foram aplicados e expostos conforme observamos no quadro 1.

**Quadro 1. Critérios de inclusão e exclusão**

<b>Critérios de inclusão</b>	
Delineamento	<ul style="list-style-type: none"><li>• Artigos de revisão de literatura publicados entre os anos de 2000 e 2015.</li></ul>
Pacientes	<ul style="list-style-type: none"><li>• Com leucemia e síndrome de Down;</li><li>• Com idade entre 0 e 18 anos.</li></ul>
Idioma	<ul style="list-style-type: none"><li>• Somente na língua inglesa.</li></ul>
<b>Critérios de exclusão</b>	
Delineamento	<ul style="list-style-type: none"><li>• Artigos de revisão de literatura publicados anteriores ao ano de 2000.</li></ul>
Pacientes	<ul style="list-style-type: none"><li>• Que tenha somente leucemia ou somente síndrome de Down.</li></ul>
Forma de Publicação	<ul style="list-style-type: none"><li>• Somente em resumo</li></ul>

## RESULTADOS

Foram selecionados um total de 16 artigos que relacionavam leucemia e síndrome de Down, após usar as palavras-chaves “leukemia e Down syndrome” e os seguintes filtros: revisão de literatura, artigos que tivessem sido publicados entre os anos de 2000 e 2015, apenas em humanos e com faixa etária entre 0 e 18 anos. Contudo, apenas 10 artigos fizeram parte do escopo desta revisão, pois foram os que atenderam aos critérios de inclusão e exclusão descritos no Quadro 1. Uma síntese dos principais pontos e informações relevantes dos artigos selecionados podem ser observados na tabela 1.

**Tabela 1. Sumário dos estudos selecionados na revisão**

<b>TABELA 1</b>		
<b>Sumário de estudo sobre pacientes com leucemias e síndrome de Down</b>		
<b>Autor</b>	<b>Estudo</b>	<b>Resultado</b>
Bassal et al. (2005) - Estados Unidos	- Estudo com 2.174 pacientes com leucemia, com e sem síndrome de Down, tendo como objetivo estudar características clínicas e biológicas, toxicidade e resultados dos tratamentos.	- Verificou-se que há 10 a 20 vezes mais chance de crianças com síndrome de Down desenvolverem uma leucemia aguda; - Metotrexato foi o medicamento que demonstrou maior toxicidade, porém com mortalidade mínima.
Hitzler et al. (2005) - Canadá	- Estudo de revisão bibliográfica sobre a origem da leucemia em crianças com síndrome de Down.	- Verificou-se uma probabilidade 10 a 20 vezes maior de crianças com síndrome de Down desenvolverem leucemia, e 500 vezes maior risco de desenvolverem leucemia megacarioblástica aguda; - 10% dos recém nascidos com Down nascem com Doença Transitória Megaloblástica (DTM) e 20% dessas crianças evoluem para leucemia megaloblástica aguda até os primeiros 4 anos de vida;

		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Acredita-se que mutações somáticas GATA1 são uma indicação de doença futura.</li> </ul>
<p>Webb (2005)</p> <p>- Inglaterra</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estudo de revisão bibliográfica discutindo como melhorar a terapia de distúrbios mieloides de pacientes com síndrome de Down.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Demonstrou que pacientes com síndrome de Down têm 10 a 20 vezes mais chance de desenvolverem leucemia, e ainda demonstra que até os 5 anos de idade esse aumento é 50 vezes maior;</li> <li>- Sugere que de 10 a 20% de todos os bebês com síndrome de Down vão apresentar DTM, e 25% destas vão evoluir para Leucemia Mielóide em Síndrome de Down (LM-SD).</li> <li>- Prescreveu que GATA1 é patognomônico de DTM.</li> <li>- O tratamento para leucemia pode levar a morte pela alta toxicidade causada pela administração de alguns medicamentos.</li> </ul>
<p>Whitlock (2006)</p> <p>- Estados Unidos</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estudo de revisão bibliográfica sobre leucemia linfoblástica aguda e síndrome de Down.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacientes com síndrome de Down têm 10 a 20 vezes mais chance de desenvolverem leucemia. Supõe-se que o cromossomo extra 21 esteja na base subjacente para a resposta do desenvolvimento da síndrome de Down;</li> <li>- Relatou encontrar mutação GATA1 em 90% dos casos de leucemia megacarioblástica aguda e DTM;</li> <li>- Relatou também que é raro o surgimento de LLA em crianças com síndrome de Down menores de 1 ano de idade, e a sobrevida é menor (apenas 73%);</li> <li>- Foi visto que há toxicidade ao medicamento metotrexato.</li> </ul>
<p>Linabery et al. (2009)</p> <p>- Estados Unidos</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estudo de crianças com síndrome de Down e leucemia aguda. Foram realizadas entrevistas com as mães pelo telefone. Um total de 158</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Crianças com síndrome de Down têm 10 a 20 vezes mais chance de desenvolverem leucemia aguda;</li> </ul>

	<p>crianças apresentavam síndrome de Down e leucemia, enquanto 173 crianças com síndrome de Down sem leucemia foram incluídas no grupo controle.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Considera que a cópia adicional do cromossomo 21 é um recurso etiológico para a leucemia;</li> <li>- Evidencia que a mutação de GATA1 é visto como um segundo passo para o desenvolvimento de leucemia megaloblástica aguda;</li> <li>- Demonstra que há chance de crianças com síndrome de Down desenvolverem tanto LLA quanto LMA. No presente estudo, em um total de 158 crianças com síndrome de down e leucemia, verificou-se que 97 crianças apresentavam LLA e 61 crianças apresentavam LMA.</li> </ul>
<p>Maloney (2011) - Estados Unidos</p>	<p>- Estudo de revisão bibliográfica sobre leucemia linfoblástica aguda em crianças com síndrome de Down.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Crianças com síndrome de Down têm 10 a 20 vezes maior risco de desenvolverem LLA e LMA;</li> <li>- Demonstrou que a LLA em síndrome de Down é raramente encontrada em crianças com menos de 1 ano de idade;</li> <li>- Segundo o estudo, pacientes com LLA-SD são mais susceptíveis a sofrerem toxicidade pelo metotrexato;</li> <li>- Visto que mutações como JAK2 foi descrita em até 20% das crianças, e mutação CRLF2 (<i>Cytokine receptor-like factor 2</i>) aparece em 50% dos casos de crianças com síndrome de Down e leucemia.</li> </ul>
<p>Bruwier et al. (2012) - Bélgica</p>	<p>- Revisão bibliográfica sobre doenças hematológicas em crianças com síndrome de Down.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 3 a 10% das crianças com síndrome de Down já nascem com DTM, 20% das crianças evoluem para leucemia mieloide, e ainda 15 a 20% morrem.</li> <li>- Descreve que crianças com síndrome de Down têm 10 a 20 vezes mais chance de desenvolverem leucemias agudas;</li> <li>- Relata que a mutação somática GATA1 seja um passo essencial na gênese do DTM e LMA;</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Demonstrou que 50 a 60% das crianças com LLA têm anormalidades genéticas de CRFL2 e JAK2;</li> <li>- Relatou que a taxa de cura de LM-SD é de 80%;</li> <li>- LLA tem pior prognóstico, devido à toxicidade pelo metotrexato.</li> </ul>
<p>Seewald et al. (2012)</p> <p>- Estados Unidos</p>	<p>- Revisão bibliográfica que examina as características das leucemias e seu desenvolvimento em pacientes com síndrome de Down.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 3 a 10% das crianças com síndrome de Down terão diagnóstico de DTM, e 15 a 20% delas evoluem para morte;</li> <li>- Dos recém nascidos diagnosticados com DTM, 13 a 33% vão evoluir para leucemia megaloblástica aguda;</li> <li>- Pacientes com síndrome de Down têm 20 vezes mais chance de apresentarem LLA e 500 vezes mais chance de apresentarem leucemia megaloblástica aguda;</li> <li>- Relata que ainda é obscuro se todos os casos de leucemia megaloblástica aguda têm como precedente a DTM. Em contrapartida, pacientes que têm como diagnóstico a DTM precedente à leucemia megaloblástica aguda apresentam melhor prognóstico.</li> <li>- A DTM e a leucemia megaloblástica aguda é altamente associada à mutações de GATA1.</li> <li>- Mutações JAK2 são encontradas em cerca de 20% dos pacientes com LLA, enquanto a alta expressão de CRLF2 é encontrado em 50% dos casos.</li> <li>- Pacientes LLA-SD têm uma toxicidade grave ao metotrexato.</li> </ul>
<p>Mezei et al. (2014)</p> <p>- Estados Unidos</p>	<p>- Revisão bibliográfica com objetivo de avaliar as semelhanças e diferenças das características biológicas e epidemiológicas das leucemias</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Crianças com síndrome de Down têm um risco relativo de cerca de 20 a 40% para diagnóstico de leucemia infantil;</li> <li>- Relata que até 10% das crianças com síndrome de Down desenvolvem DTM e até</li> </ul>

	entre crianças com e sem síndrome de Down.	<p>15% destas sucumbem a morte. 20% das crianças diagnosticadas com DTM irão evoluir até os 4 anos de idade para LM-SD;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Descreve que a DTM é um resultado da cooperação da trissomia 21 congênita e da mutação somática do GATA1;</li> <li>- LLA-SD raramente é encontrada em crianças com menos de 1 ano de idade;</li> <li>- Devido à alta toxicidade de medicamentos para o tratamento da leucemia, pacientes com SD-LLA têm pior prognóstico;</li> <li>- 60% das crianças apresentam mutações no receptor de citocina CRLF2.</li> </ul>
<p>Izraeli et al. (2015)</p> <p>- Estados Unidos</p>	<p>- Estudo de quatro casos clínicos de crianças com LLA-SD e estudo do tratamento – Patobiologia e gestão dos pacientes.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Crianças com SD têm 20 vezes mais risco de desenvolverem leucemias;</li> <li>- Relata que a idade de pico LLA-SD é maior que em LLA-NSD (sem síndrome de Down);</li> <li>- Relata que LMA-SD tem como característica exclusiva a mutação GATA1.</li> <li>- 60% tiveram expressão anormal de CRLF2 e metade destes tiveram mutação adicional de ativação, como de JAK2;</li> <li>- Crianças com LLA-SD têm maior toxicidade ao metotrexato;</li> <li>- O estudo demonstra que pesquisas futuras poderão avaliar possíveis tratamentos com inibidores de JAK2.</li> </ul>

## DISCUSSÃO

A partir da revisão de literatura, observamos que crianças com síndrome de Down têm um maior risco para desenvolverem leucemias agudas em comparação com a infância em geral.

Na maioria dos artigos encontrados o risco é 10 a 20 vezes maior de crianças com essa alteração genética desenvolverem leucemias (BASSAL et al., 2005; HITZLER et al., 2005; WEBB, 2005; WHITLOCK, 2006; LIANBERY et al., 2009; MALONEY, 2011; BRUWIER et al., 2011; IZRAELI et al., 2015). Já Mezei e colaboradores relatam um risco 20 a 40 vezes maior de crianças com síndrome de Down apresentarem leucemias agudas (MEZEI et al., 2014). Izraeli e Seewald fazem essa comparação apenas em relação a LLA, mostrando que crianças com síndrome de Down têm 20 vezes mais chance de apresentarem a doença (IZRAELI et al., 2015; SEEWALD et al., 2012).

Foi relatado em outros estudos que crianças com síndrome de Down têm 500 vezes mais chance de desenvolverem leucemia megaloblástica aguda em relação às crianças em geral (HITZLER et al., 2005; SEEWALD et al., 2012). A resposta para esse alto risco está em uma outra doença, a Doença Transitória Mieloproliferativa (DTM). A maioria dos estudos revisados relataram que até 10% dos recém nascidos apresentam DTM (HITZLER et al., 2005; BRUWIER et al., 2011; SEEWALD et al., 2012; MEZEI et al., 2014) enquanto em outro estudo, realizado por Webb, verificou-se uma maior porcentagem, variando entre 10 e 20% (WEBB, 2005). A DTM aparece ainda durante a gestação, geralmente durante o segundo trimestre, período em que os fetos com trissomia 21 apresentam uma desordem hematopoiética, com aumento de células megacarioblásticas no fígado. Após o nascimento, a hematopoese fica alterada sendo verificado no sangue periférico, neutrofilia, trombocitopenia e policitemia (BRUWIER et al., 2011). Na maioria das vezes essas células blásticas desaparecem durante os três primeiros meses de vida, não apresentando gravidade (HITZLER et al., 2005; SEEWALD et al., 2012). Porém, em 15 a 20% das crianças, a DTM leva à morte devido, na maioria das vezes, à insuficiência hepática (MEZEI et al., 2014; SEEWALD et al., 2012; BRUWIER et al., 2011), e em outras crianças evolui para leucemia megaloblástica aguda ou leucemia mielóide de síndrome de Down (LM-SD) até os quatro anos de idade (HITZLER et al., 2005; WEBB, 2005; BRUWIER et al., 2011; SEEWALD et al., 2012; MEZEI et al., 2014). De acordo com os estudos de

Saber Digital, v. 12, n. 2, p. 78 - 91, 2019

Hitzler, Bruwier e Mezei, até 20% das crianças têm essa evolução, enquanto Webb observou uma porcentagem um pouco maior, de 25% (HITZLER et al., 2005; BRUWIER et al., 2011; MEZEI et al., 2014). Já o estudo escrito por Seewald e colaboradores, até 33% das crianças com DTM evoluem para essas leucemias (SEEWALD et al., 2012).

Outra incidência, observada em comum pelos pesquisadores, é que a LLA geralmente não é encontrada em crianças com síndrome de Down menores de um ano de idade (WHITLOCK, 2006; MALONEY, 2011; MEZEI et al., 2014; IZRAELI et al., 2015).

Como observado, as mutações gênicas estão muitas vezes associadas às leucemias nas crianças com síndrome de Down. As mutações no gene GATA1 estão presentes em 90% dos casos de proliferação da DTM e da leucemia megaloblástica aguda (WHITLOCK, 2006). O gene GATA1 está localizado no cromossomo X (X p11.23), e é um fator de transcrição de células do sangue essencial na maturação dos eritrócitos, megacariócitos, eosinófilos e mastócitos (BRUWIER et al., 2011; HITZLER et al., 2005; WEBB, 2005; MEZEI et al., 2014; IZRAELI et al., 2015). Quando ocorre uma mutação na tradução da proteína menor, o GATA1s, o gene perde a capacidade de transcrição e seu fator de maturação das células falham, e ainda em associação com o cromossomo extra 21 vai ocasionar a DTM e a leucemia megaloblástica aguda (MEZEI et al., 2014; SEEWALD et al., 2012; LINABERY et al., 2009).

Em todos os estudos revisados, os autores concordam que a LLA não tem uma anormalidade genética única. Nesse tipo de leucemia ocorre uma expressão elevada do receptor de citocina CRLF2, demonstrada em 50 a 60% dos casos (MALONEY, 2011; BRUWIER et al., 2011; SEEWALD et al., 2012; MEZEI et al., 2014; IZRAELI et al., 2015) e com anormalidades adicionais somáticas de ativação, como o gene JAK2, que aumenta o desarranjo celular, contribuindo para leucogênese na LLA (MALONEY, 2011; BRUWIER et al., 2011; SEEWALD et al., 2012; IZRAELI et al., 2015).

Entre os estudos citados e que analisam o perfil do tratamento medicamentoso, pesquisadores concordam que este deve ser muito bem prescrito para crianças leucêmicas com síndrome de Down. Pacientes com essa associação apresentam uma maior taxa de toxicidade, levando muitas vezes à complicações como estomatites, infecções bacterianas e hiperglicemia, podendo ocasionar até a morte do paciente. Dessa forma, a quantidade de dias de hospitalização durante o tratamento é maior nesse grupo de crianças (BASSAL et al., 2005; WEBB, 2005;

WHITLOCK, 2006; MALONEY, 2011; BRUWIER et al., 2011; SEEWALD et al., 2012; MEZEI et al., 2014; IZRAELI et al., 2015).

Particularmente, alguns estudos demonstraram que ocorre maior susceptibilidade à toxicidade após administração do metotrexato, assim outros protocolos de tratamento devem ser seguidos, onde geralmente as doses desse medicamento são reduzidas até que se encontre as doses adequadas para cada caso (BASSAL et al., 2005; WHITLOCK, 2006; MALONEY, 2011; BRUWIER et al., 2011; SEEWALD et al., 2012; IZRAELI et al., 2015).

## **CONCLUSÃO**

Crianças com síndrome de Down têm uma probabilidade maior de desenvolverem leucemia, pois a trissomia 21 de alguma forma está associada a esse alto risco, apesar de ainda ser obscuro como ocorre. Foi observado que as mutações gênicas estão altamente envolvidas no desenvolvimento das leucemias agudas e, cada tipo, seja ela LLA ou leucemia megaloblástica aguda têm uma mutação gênica distinta, o que torna importante a investigação de quais mutações gênicas as crianças com leucemia e síndrome de Down apresentam para precisar um diagnóstico rápido e correto. A análise da toxicidade ao metotrexato é muito importante para o bom prognóstico e para diminuir as taxas de mortalidade pelo tratamento.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BASSAL, M. et al. Lymphoblast Biology and Outcome Among Children With Down Syndrome and ALL Treated on CCG-1952. **Pediatr Blood Cancer**, v. 44, p. 21-8, 2005.

BRUWIER, A. et al. Hematological Disorders and Leukemia in Children with Down Syndrome. **Eur. J.** v.171, p. 1301-07, 2012.

FARIAS, M. G. et al. Diagnóstico Laboratorial das Leucemias Linfoides Agudas. **J. Bras Patol Med Lab**, v. 40, n. 1, p. 91-8, 2004.

HITZLER, J. K. Origins of Leukaemia in Children with Down Syndrome. **Reviews**, v. 5, p. 11-20, 2005.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). Disponível em <<https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/leucemia>>, 2018. Acesso em set. 2019.

IZRAELI, S. How I Treat ALL in Down's Syndrome: Pathobiology and Management. **Blood Journal**, v. 123, n. 1, p. 35-40, 2015.

LYNABERY, A. M. et al. Congenital Abnormalities and Acute Leukemia among Children with Down Syndrome: A Children's Oncology Group Study. **Cancer Epidemiol Biomarkers**. v. 17, n. 10, p. 2572-77, 2009.

MALONEY, K. W. Acute Lymphoblastic Leukaemia in Children with Down Syndrome: an Updated Review. **British Journal of Haematology**, v. 155, p. 420-25, 2011.

MEZEI, G. et al. Epidemiology of Childhood Leukemia in the Presence and Absence of Down Syndrome. **Cancer Epidemiology** v. 38, p. 479-89, 2014.

SEEWALD, L. How I treat ALL in Down's syndrome: pathobiology and management. **Molecular Genetics and Metabolism**, v. 107, p. 25-30, 2012.

SILVA, S. V. et al. **Leucemia Infantil**, 2004. Portal do Psicólogo. Disponível em: <<https://www.psicologia.pt/artigos/textos/TL0038.pdf>> Acesso em set. 2019.

WEBB, D. K. H. Optimizing Therapy for Myeloid Disorders of Down Syndrome. **British Journal of Haematology** v. 131, p. 3-7, 2005

Saber Digital, v. 12, n. 2, p. 78 - 91, 2019

WHITLOCK, J A. Down Syndrome and Acute Lymphoblastic Leukaemia. **British Journal of Haematology**, v. 135, p. 595-602, 2006.