

ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE MISERICORDIA DE
VITÓRIA - EMESCAM

ARIANNE RENATA EYZAGUIRRE VELASQUEZ
BRUNA BINDA PLASTER
WESLEY KÜSTER TONOLI

**SÍNDROME DE DOWN E LEUCEMIAS AGUDAS:
RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA**

VITÓRIA
2012

ARIANNE RENATA EYZAGUIRRE VELASQUEZ
BRUNA BINDA PLASTER
WESLEY KÜSTER TONOLI

**SÍNDROME DE DOWN E LEUCEMIAS AGUDAS:
RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Escola Superior de
Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória – EMESCAM,
como requisito parcial para obtenção
do grau de médico.

Orientador: Drº Volmar Belisário Filho

VITÓRIA
2012


ARIANNE RENATA EYZAGUIRRE VELASQUEZ
BRUNA BINDA PLASTER
WESLEY KÜSTER TONOLI

SÍNDROME DE DOWN E LEUCEMIAS AGUDAS: RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA


Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de médico.

Aprovado em 22 de novembro de 20 12

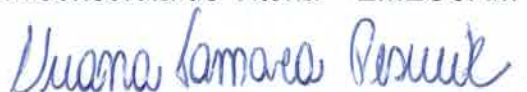
COMISSÃO EXAMINADORA



Prof. Dr.º Volmar Belisário Filho
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória – EMESCAM
Orientador



Prof. Dr.ª Sílvia Soraya Marcondes
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória – EMESCAM



Dr.ª Luana Tamara Pescuite
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória – EMESCAM

Dedicatória
À paciente J.C.N.
(*in memoriam*),
que através de
sua doença muito
nos ensinou, e
acrescentou
conhecimentos à
nossa vida
acadêmica.

Agradecemos a todas as pessoas que, de alguma forma contribuíram para a conclusão de mais uma etapa em nossas vidas. Ao Drº Volmar Belisário Filho por toda confiança depositada em nós, pela orientação e entusiasmo para que concretizássemos o nosso trabalho de conclusão de curso, ainda que com pouco tempo, porém com muita determinação. Aos doutores componentes da banca, a Drª Sibia pelo incentivo e colaboração e Drª Luana pela participação e atenção.

"A dúvida é o princípio da sabedoria"
Aristóteles

RESUMO

A Síndrome de Down (SD) é uma condição genética, reconhecida há mais de um século por John Langdon Down. Constitui uma das causas mais frequentes de deficiência mental. Como ocorre na maioria das doenças associadas a anomalias cromossômicas, a trissomia 21 dá origem a múltiplas complicações sistêmicas como parte da síndrome clínica. Quase 80 características clínicas diferentes foram identificados em pessoas com SD, incluindo deterioração cognitiva, dismorfia craniofacial, defeitos entéricos e cardíacos congênitos, anormalidades endócrinas, neuropatologias, defeitos imunológicos e hematopoiéticos. Dentre as patologias hematopoiéticas, destacam-se as leucemias, pois indivíduos com SD têm um risco aumentado para a doença. Leucemia refere-se a um grupo de doenças complexas e diferentes entre si que afetam a produção dos glóbulos brancos. A presença de trissomia 21 é considerada um dos fatores de risco mais significativo e identificável para o desenvolvimento das leucemias agudas. Crianças com SD têm um risco 500 vezes maior de desenvolver Leucemia Megacarioblástica Aguda (AMKL ou LMA-M7) comparados com as crianças não portadoras de SD, destacando a exclusiva relação entre trissomia 21, leucemogênese e um subtipo específico da leucemia. Outros subtipos de LMA também foram descritos em SD incluindo M0, M1/M2, e M6. Globalmente, cerca de 15% dos casos pediátricos de LMA ocorrem em crianças portadoras de SD. No presente trabalho relatamos o caso de uma paciente portadora de SD que desenvolveu quadro de LMA, e correlacionamos a sua apresentação e evolução clínicas com os dados da literatura, enfatizando os aspectos etiopatogênicos atualmente conhecidos que parecem contribuir para o desenvolvimento de leucemia nestes pacientes.

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

ABSTRACT

The Down syndrome (DS) is a genetic condition, recognized for over a century by John Langdon Down. Is one of the most common causes of mental retardation. As with most diseases associated with chromosomal abnormalities, trisomy 21 leads to multiple systemic complications as part of the clinical syndrome. Nearly 80 different clinical phenotypes have been identified in people with Down syndrome, including cognitive impairment, craniofacial dysmorphism, congenital heart defects and enteric, endocrine abnormalities, neuropathology, immunological and hematopoietic defects. Among the hematopoietic disorders, highlights are leukemias, as individuals with DS are at increased risk for the disease. Leukemia refers to a group of complex diseases different from each other and affecting the production of white blood cells. The presence of trisomy 21 is considered one of the most significant risk factors and identifiable to the development of acute leukemia. Children with DS have a risk 500 times greater of developing acute megakaryoblastic leukemia (AML-M7) compared with children not SD, highlighting the unique relationship between trisomy 21, leukemogenesis and a specific phenotype of leukemia. Other AML subtypes have also been described including SD M0, M1/M2, and M6. Overall, about 15% of pediatric cases of AML occur in children with DS. On this study we describe a case of a patient with DS who developed AML, and correlate her clinical presentation and outcome with literature data, with emphasis on etiopatogenetic aspects currently known that seems to contribute to the development of acute leukemia in these patients.

Keywords: Down syndrome, acute myelogenous leukemia, acute lymphocytic leukemia.

LISTA DE TABELAS

TABELA 1	43
TABELA 2	44
TABELA 3	46

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1	43
QUADRO 2.....	45
QUADRO 3.....	45
QUADRO 4.....	46

LISTA DE ABREVIATURAS

AMKL: Leucemia Megacarioblástica
Ara-C: Citarabina
CD: Cluster of Designation
DHL: Desidrogenase Láctica
DMT: Doença Mieloproliferativa Transitória
FAB: Franco-Americano-Britânico
FISH: Fluorescence In Situ Hybridization
JAK2: Janus quinase 2
LLA: Leucemia Linfóide Aguda
LLC: Leucemia Linfóide Crônica
LMA: Leucemia Mieloide Aguda
LMC: Leucemia Mielóide Crônica
MPO: Myeloperoxidase
OMS: Organização Mundial de Saúde
POG: Pediatric Oncology Group
RNM: Ressonância Magnética
TAP: Tempo de Protrombina
SD: Síndrome de Down
TC: Tomografia Computadorizada
TdT: Deoxinucleotidil Transferase Terminal

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 OBJETIVOS	14
2.1 OBJETIVO GERAL	14
2.2 OBJETIVO ESPECÍFICOS	14
3 METODOLOGIA	15
4 REVISÃO DE LITERATURA	16
4.1 LEUCEMIAS	16
4.2 SINDROME DE DOWN	20
4.3 ASSOCIAÇÃO ENTRE SINDROME DE DOWN E AS LEUCEMIAS	22
4.4 ETIOPATOGENIA DAS LEUCEMIAS AGUDAS NA SÍNDROME DE DOWN.....	26
5 RELATO DE CASO	30
6 DISCUSSÃO	32
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	35
REFERÊNCIAS	37
ANEXOS	42
ANEXO A – Tabelas e Quadros.....	43
ANEXO B – Termo de consentimento livre e esclarecido	47
ANEXO C – Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.....	49

1. INTRODUÇÃO

A leucemia é uma neoplasia primária da medula óssea e representa o câncer mais frequente em crianças. As leucemias são classificadas como agudas e crônicas, considerando-se o nível de maturação da população neoplásica. A diferenciação entre linfóide e mieloide é feita pela análise da morfologia dos blastos da medula óssea e através de exames de citoquímica, com colorações específicas dos blastos, e imunofenotipagem por citometria de fluxo. O estudo cromossômico através da citogenética permite uma estratificação prognóstica dos pacientes em grupos de risco baixo, intermediário e alto, e orienta uma melhor estratégia terapêutica para cada caso. ¹

As manifestações clínicas das leucemias são decorrentes basicamente da infiltração de células leucêmicas em tecidos normais, resultando na insuficiência da medula óssea e/ou infiltração de outros tecidos. As características e a intensidade das manifestações vão depender do grau de disseminação da doença e do local de acometimento. ²

A etiologia das leucemias ainda não está estabelecida, e vários fatores têm sido associados a um aumento no risco de desenvolver a doença. A hereditariedade, exposição à radiação, substâncias químicas e outras exposições ocupacionais, assim como certos fármacos, foram implicados no desenvolvimento das leucemias. Os pacientes portadores de outras neoplasias que foram tratados com certas drogas quimioterápicas são mais propensos a desenvolver leucemia aguda e este risco aumenta ainda mais quando combinado quimioterapia e radioterapia. Neste caso estas leucemias são ditas secundárias. Nenhuma evidência direta sugere etiologia viral na Leucemia Mieloide Aguda (LMA). Doenças mieloproliferativas crônicas tais como Policitemia Vera, Trombocitemia Essencial e Mielofibrose Primária também aumentam o risco de desenvolver LMA. ^{3,4}

As doenças hereditárias com reparo de DNA defeituoso, como, por exemplo, a anemia de Fanconi, Síndrome de Bloom e Ataxia-Telangiectasia, estão associadas ao risco elevado de leucemia aguda. Há também algumas síndromes congênitas que aumentam o risco devido às aneuploidias cromossômicas - número

cromosômico diferente do normal da espécie, podendo ter aumento ou diminuição do número de pares cromossômicos. Estão incluídas a síndrome de Patau, síndrome de Klinefelter e principalmente a Síndrome de Down (SD), que eleva em vinte vezes a chance de ocorrência de leucemia.⁴

No presente trabalho relatamos um caso de LMA numa paciente adulta portadora de SD, e apresentamos uma revisão da literatura com tal associação, enfatizando os aspectos clínicos e etiopatogênicos.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL:

O presente trabalho tem como objetivo geral descrever o caso de uma paciente portadora de Síndrome de Down que desenvolveu quadro de leucemia mieloide aguda.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Descrever as principais características clínicas e laboratoriais das leucemias agudas;
- Descrever a associação entre a síndrome de down e as leucemias agudas, com ênfase na etiopatogenia;

3. METODOLOGIA

Estudo descritivo baseado no relato de caso de uma paciente com SD que desenvolveu LMA.

Os dados foram obtidos através da análise dos documentos médicos da paciente (prontuário, atestados, laudos, exames radiológicos, laboratoriais, entre outros), após a obtenção do consentimento esclarecido.

A coleta dos dados foi realizada pelos autores do projeto, nos hospitais Evangélico de Vila Velha e Santa Casa de Misericórdia de Vitória, onde a paciente esteve internada em vários períodos durante os anos de 2011 e 2012.

A revisão da literatura foi feita através da pesquisa de artigos científicos no pubmed utilizando os termos leucemia, síndrome de down, leucemia mieloide aguda, nos últimos 20 anos.

O projeto de pesquisa foi submetido à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa da EMESCAM, respeitando-se as recomendações para pesquisas envolvendo seres humanos, e foi aprovado em 29/08/12 com o número de CAAE 06285612.5.0000.5065.

4. REVISÃO DA LITERATURA

4.1 LEUCEMIAS

A leucemia é uma neoplasia que se origina através de alterações genéticas adquiridas a partir da divisão celular da série branca do sangue, caracterizada pelo aumento excessivo de glóbulos brancos e/ou seus precursores anômalos, na medula óssea, levando ao aparecimento do clone leucocitário não funcionante no sangue periférico.³

Pode ser classificada quanto aos aspectos clínicos em formas agudas e crônicas. A leucemia aguda se caracteriza por um aumento rápido no número de células imaturas do sangue, denominadas de blastos. Estas células indiferenciadas que não possuem qualquer função multiplicam-se de forma incontrolável e acumulam-se na medula óssea, o que faz com que a medula óssea seja incapaz de reproduzir células sanguíneas saudáveis. Já a forma crônica da leucemia progride lentamente e se caracteriza pelo acúmulo lento e gradativo de clones neoplásicos leucocitários na medula óssea e no sangue periférico, levando meses ou até anos para produzir sinais clínicos. Diferentemente da leucemia aguda, os clones anormais da leucemia crônica seguem seu curso de maturação até o final, sendo assim, essas células conseguem realizar algumas de suas funções normais no organismo do paciente.³

Sob o aspecto patológico as leucemias são classificadas em mieloide e linfoide. A primeira, quando existe o comprometimento da linhagem que dará origem aos granulócitos, monócitos, hemácias e plaquetas, e a segunda que resulta do comprometimento dos linfócitos.³

Assim, existem quatro tipos principais de leucemia: leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia mieloide crônica (LMC), leucemia linfoide aguda (LLA) e leucemia linfoide crônica (LLC).

A LMA é uma neoplasia hematológica heterogênea caracterizada pela proliferação clonal de blastos mielóides na medula óssea, sangue periférico, e / ou outros tecidos com substituição do tecido hematopoiético normal, ocasionando produção

insuficiente de células sangüíneas maduras normais. Desse modo, a infiltração da medula é freqüentemente acompanhada de neutropenia, anemia e plaquetopenia.⁴

É a forma mais comum de leucemia aguda entre adultos e representa o maior número de mortes anuais por leucemias nos Estados Unidos. A LMA tem uma ligeira preferência pelo sexo masculino e sua incidência começa a se elevar a partir dos 15 anos, tendendo a aumentar progressivamente com a idade.⁵

Dois sistemas foram usados para classificar a LMA em subtipos – o sistema de classificação franco-americano-britânico (FAB) – Tabela 1, realizado na década de 70 e o mais recente da Organização Mundial de Saúde (OMS) – Quadro 1.^{6,7}

A classificação FAB dividiu as leucemias mieloides agudas em subtipos que variam de M0 a M7, com base na morfologia da célula a partir da qual a leucemia se desenvolvia e no grau de diferenciação celular em que ela se encontrava, ou seja, uma classificação baseada nas características morfológicas e citoquímicas dos blastos – Tabela 2.⁶

A nova classificação da OMS inclui diferentes grupos biologicamente distintos com base no imunofenótipo, nas anormalidades moleculares e citogenéticas, e na morfologia, definindo grupos de prognóstico e tratamento diferenciados. A classificação da OMS é a primeira classificação da LMA a incorporar informações genéticas (cromossômicas e moleculares).⁷

O primeiro exame a ser solicitado quando há suspeita clínica da LMA é um hemograma completo que na maioria das vezes apresentará anemia, trombocitopenia e leucocitose ou leucopenia. A leucocitose é representada por um aumento de blastos na periferia, geralmente associada à neutropenia.⁸

O diagnóstico deve sempre ser confirmado pelo mielograma, através da presença de mais de 20% de blastos (critérios da OMS) ou mais de 30% de blastos (critérios da FAB) entre as células nucleadas do aspirado da medula óssea. Esse exame deve ser analisado do ponto de vista morfológico, citoquímico, imunofenotípico (citometria de fluxo) e citogenético (cariótipo e Fluorescence In Situ Hybridization - FISH). Assim,

além de confirmar o diagnóstico, o exame deve confirmar o tipo e o subtipo da leucemia, bem como obter dados prognósticos.^{5,6}

A citoquímica e a imunofenotipagem são exames realizados para estabelecer o diagnóstico nos mieloblastos leucêmicos. Já a citogenética permite a identificação de anormalidades cromossômicas ou genéticas nas células leucêmicas. O diagnóstico dos diversos subtipos da doença é importante para se estabelecer o tratamento adequado.^{4,8}

A imunofenotipagem consiste na utilização de reações entre anticorpos monoclonais e antígenos para determinar através de marcadores de membrana (CD) ou intracitoplasmáticos, tipos celulares específicos em uma amostra de células do sangue, da medula ou de linfonodos. Esse método, além de diferenciar LMA de LLA, auxilia a subclassificar com maior segurança comparados com os testes citoquímicos – Quadros 2 e 3.⁹

Os fatores prognósticos incluem os resultados dos testes de citogenética (mostrando alterações cromossômicas ou gênicas), a idade do paciente e a contagem de células brancas do sangue. Outros fatores importantes incluem os distúrbios pré-existentes no sangue, como a síndrome mielodisplásica, e uma história de tratamento com quimioterapia e / ou terapia de radiação para uma neoplasia anterior.^{3,10}

As anomalias citogenéticas podem ser visualizadas no exame do cariótipo ou através da técnica de FISH.³

A análise citogenética é um componente-chave para a avaliação de todos os pacientes recentemente diagnosticados ou com suspeita de leucemia aguda. A maioria das células malignas clonais nos pacientes com LMA adquire anormalidades cromossômicas. Essas alterações cromossômicas são as translocações (t), inversões (inv), deleções (del) e adição. Nem todos os pacientes com LMA possuem essas alterações cromossômicas ou gênicas. Esses pacientes que não possuem essas alterações costumam ter uma perspectiva intermediária de vida (cariótipo normal).³

As anormalidades favoráveis mais comuns referem-se a translocação entre os cromossomos 8 e 21 (visto mais frequentemente em pacientes com LMA-M2), a inversão do cromossomo 16 (visto mais frequentemente em pacientes com LMA-M4) e translocação entre os cromossomos 15 e 17 (visto mais frequentemente em pacientes com LMA-M3). As anormalidades que apresentam prognósticos mais desfavoráveis referem-se a deleção de parte do cromossomo 5 ou 7 (nenhum tipo específico de LMA), translocação ou inversão do cromossomo 3, t(6, 9) e t(9, 22), e que apresentam mudanças complexas, ou seja, aquelas que envolvem vários cromossomos (nenhum tipo específico de LMA). Além de estabelecer o tipo de LMA, as anomalias citogenéticas específicas definem diagnóstico, traçam prognósticos e auxiliam na terapêutica.^{3,10}

As opções de tratamento para cada paciente são baseadas na idade, no número de leucócitos presentes no sangue periférico e no subtipo da leucemia, conforme definidos pela citologia e imunofenotipagem ou composição cromossômica. Várias modalidades de tratamento podem ser usadas em pessoas com LMA, mas o pilar do mesmo é a utilização da quimioterapia de alto poder mielotóxico, a fim de destruir completamente os clones neoplásicos. O transplante de medula óssea é prática comum no tratamento da LMA e a cirurgia e a radioterapia podem ser utilizados em circunstâncias especiais.⁴

A LLA, também chamada de leucemia linfoblástica aguda, é uma neoplasia que se origina dos linfócitos B ou T, em diferentes fases de maturação.³

É a mais comum dos quatro tipos de leucemia em crianças e o tipo menos comum entre adultos. O risco de desenvolver LLA é maior em crianças menores de 5 anos de idade e em adultos a partir dos 50 anos.^{3,11}

A LLA foi inicialmente classificada pela FAB em subtipos L1, L2 e L3, com base em critérios morfológicos dos blastos no sangue periférico e na medula óssea (Quadro 4). A exemplo da LMA, a OMS reconhece subtipos diferentes de LLA com base em critérios imunofenotípicos, citogenéticos e moleculares, e com diferenças quanto ao prognóstico.⁷

4.2 SÍNDROME DE DOWN

A SD é uma condição genética descrita pela primeira vez pelo médico John Langdon Down em 1866. A sua causa genética, isto é, uma cópia extra no cromossomo 21, foi descoberta em 1959 pelo professor Jérôme Lejeune. Das doenças genéticas que afetam a capacidade intelectual, a SD é a mais prevalente e melhor estudada. É uma das poucas aneuploidias compatíveis com a sobrevivência pós-natal. Ela ocorre em um em cada 700 nascidos vivos, em todos os grupos étnicos. Sabe-se que 25% de todos os abortos são causados por uma trissomia, e, embora seja de natureza subletal, pode ser considerada geneticamente letal quando se considera que 70 a 80% dos fetos são eliminados prematuramente.¹¹⁻¹⁴

A SD afeta pessoas de todas as raças e níveis econômicos. Mulheres com 35 anos ou mais têm um risco significativamente aumentado de ter uma criança com síndrome de Down. Uma mulher de 35 anos de idade tem uma em 400 chances de conceber uma criança com SD e essa chance aumenta gradualmente para uma em 110, aos 40 anos. Aos 45 anos, a incidência torna-se cerca de uma em 35.¹³

Muitos casais estão adiando a concepção de filhos, sendo assim é esperado um aumento da incidência de crianças com SD e o aconselhamento genético dos pais se torna cada vez mais importante. Ainda assim, muitos médicos não estão plenamente informados para orientar seus pacientes sobre a incidência da síndrome, sobre os avanços no diagnóstico e os protocolos de atendimento e tratamento dos bebês nascidos com SD.¹³

Indivíduos com SD apresentam uma combinação particular de características fenotípicas e atraso do desenvolvimento neuropsicomotor. O comprometimento intelectual é uma característica observada em todos os casos e os aspectos clínicos mais freqüentes incluem hipotonia muscular (99%), fissura palpebral oblíqua (90%), microcefalia (85%), occipital achatado (80%), hiperextensão articular (80%), mãos largas com dedos curtos (70%), baixa estatura (60%), clinodactilia do quinto dedo (50%), epicanto (40%), orelhas de implantação baixa (50%), prega palmar única (40%), instabilidade atlanto-axial (15%) e instabilidade rótulo-femural (10%).¹³

Em média, 40% a 60% das crianças com a síndrome apresentam cardiopatias congênitas, tais como comunicação interventricular, comunicação interatrial, tetralogia de Fallot, persistência do canal arterial e defeito do septo atrioventricular. Malformações no trato gastrointestinal, como estenose duodenal, ocorrem em menor frequência. Observa-se também problemas oftalmológicos, como erros de refração (35% a 76%), estrabismo (27% a 57%), nistagmo (20%), entre outros. Cerca de 38% a 78% dos casos com SD apresentam perda auditiva, que pode ser condutiva, sensorial ou mista. Disfunção da tireóide, particularmente o hipotireoidismo, anomalias gengivais e periodontais, além de hipogonadismo são mais freqüentes em indivíduos com a SD do que na população geral. Crianças com SD podem estar predispostas à obstrução das vias aéreas superiores em virtude da hipoplasia da face, de estruturas hipofaringeanas e da hipotonia generalizada. Outros aspectos clínicos importantes da SD incluem deficiência imunológica e risco aumentado para leucemias específicas. Algumas dessas anomalias congênitas muitas vezes requerem atenção imediata, já que podem ser fatais.^{14,15}

Durante a adolescência, os aspectos específicos da maturação e determinados problemas de saúde (infecções da pele, distúrbios da tireóide, o ganho de peso aumentado, entre outros), assim como problemas de saúde mental devem ser levados em consideração. O desenvolvimento das características sexuais secundárias nesses indivíduos é similar a de outros adolescentes. A ovogênese fetal parece ser normal e, portanto, eles possuem capacidade de reprodução. Por outro lado, os homens têm a capacidade reprodutiva diminuída, mostrando histologia testicular compatível com oligospermia. Além disso, o hipogonadismo é uma das características frequentemente observadas nesses indivíduos.^{15,16}

Preocupações também podem ser observadas durante a vida adulta, que muitas vezes é marcada por um envelhecimento acelerado e pela manifestação precoce da doença de Alzheimer em algumas pessoas com SD.¹⁶

Em relação ao prognóstico, verifica-se hoje o aumento da prevalência de portadores da SD na população geral em consequência ao aumento de sua sobrevivência.¹⁷

4.3 ASSOCIAÇÃO ENTRE A SÍNDROME DE DOWN E AS LEUCEMIAS AGUDAS

A SD foi relacionada à leucemia pela primeira vez em um relato de caso publicado em 1930. Desde então, a SD tem sido reconhecida como uma das mais importantes síndromes predisponentes para a doença. Esses pacientes têm características clínicas únicas e diferenças significativas na resposta ao tratamento, além de diferentes perfis de toxicidade, em relação aos pacientes sem síndrome de Down.
18,19

Embora os adultos com SD mostrem uma diminuição da incidência de câncer em comparação com indivíduos sem SD, as crianças com SD têm um risco aumentado de leucemia. A incidência é de 10 a 20 vezes maior do que em crianças sem SD. Apesar das leucemias linfóides serem as mais frequentes nessa faixa etária, a metade das leucemias em crianças SD são mielóide. Crianças com SD apresentam 46 vezes mais chance de desenvolverem LMA, sendo 50% dos casos a Leucemia Megacarioblástica Aguda (AMKL), um subtipo relativamente raro de LMA. As crianças pequenas (<4 anos) com SD têm um aumento de incidência de 500 vezes de AMKL, também conhecida como Leucemia mieloide da SD.²⁰

Pacientes com SD também possuem um risco significativamente aumentado de desenvolver LLA, sendo que ela ocorre em aproximadamente 1% a 3% em pacientes com trissomia do 21.²¹

A distribuição etária e a imunofenotipagem são semelhantes aos pacientes com LLA sem SD. A leucemia de células B precursoras ocorre mais comumente em crianças jovens em idade pré-escolar. Trissomia ou tetrassomia do cromossomo humano 21 (Hsa21) é a anomalia cromossômica somática mais comum na LLA. Por isso, é tentador especular que a trissomia 21 constitucional e somática pode facilitar a leucemogênese de forma semelhante e, portanto, pode ter implicações diretas na LLA esporádica na infância.^{22,23}

Clinicamente, a LLA que ocorre na infância em portadores de SD é indistinguível da LLA dos não portadores da síndrome. A idade de pico é de cerca de 5 anos, um pouco mais velha do que a idade de pico das LLA esporádicas, possivelmente

relacionada à ausência de LLA em pacientes com SD menores de 1 ano. A imunofenotipagem é típica para células B precursoras da LLA, isto é, positivo para *CD10*, *CD19*, *CD79a*. O prognóstico da LLA nesses pacientes é menos favorável do que na LMA. ^{22,23}

Além das leucemias agudas, as crianças com SD também são predispostas a desenvolverem a Doença Mieloproliferativa Transitória (DMT). Pelo menos 10% das crianças com SD desenvolvem DMT, e destas, 30% desenvolvem AMKL dentro de 3 anos. ²⁴

Embora a associação entre SD e leucemia seja conhecida há mais de 70 anos, os mecanismos etiopatogênicos ainda não foram totalmente compreendidos. Várias considerações foram apresentadas, incluindo regulação ineficiente de neutrófilos, deficiência imune, suscetibilidade à transformação viral, aumento da fragilidade cromossômica e deficiência da ativação de oncogenes. Hoje os estudos sobre a etiopatogenia se voltaram para a citogenética e a genética molecular ²⁵

O cromossomo 21 contém aproximadamente 750 genes que estão presentes em uma dose tripla nos pacientes com SD. Este material extra pode resultar em perturbações generalizadas no equilíbrio genético e, conseqüentemente, levar a uma resposta alterada aos fatores ambientais e genéticos normais. Esse desequilíbrio genético tem sido sugerido como principal fator no desenvolvimento das leucemias em portadores da SD. A hipótese tem sido apoiada pelas seguintes observações: em pacientes mosaicos de SD, em que no mesmo indivíduo existem duas populações de células diferentes, isto é, metade das células possuem a cópia extra e a outra metade não possui, apenas o clone trissômico sofre transformação leucêmica e, em crianças constitucionalmente normais que desenvolveram leucemias agudas, a trissomia 21 apareceu como principal alteração citogenética adquirida. No entanto parece improvável que a trissomia 21 por si só poderia ser suficiente para causar leucemia, já que apenas uma fração dos pacientes com SD desenvolvem a doença. ²⁵

Um dos desafios enfrentados no tratamento de crianças com SD e leucemia é o equilíbrio entre a terapia curativa contra toxicidades potenciais. Como relatado pela

primeira vez pelo Pediatric Oncology Group (POG), e posteriormente confirmado por vários outros grupos de tratamento, crianças com SD e LMA, e em particular o subtipo AMKL, possuem altas taxas de cura. Neste grupo de pacientes, as taxas de sobrevivência livre de eventos variaram de 80 a 100%. Por outro lado, o prognóstico de crianças com SD e LLA tem sido considerados historicamente piores do que os resultados de todos os pacientes sem a síndrome. Além disso, crianças com SD e leucemia são mais propensas a sofrer de toxicidade significativa à quimioterapia, particularmente metotrexate. As causas dessas diferenças notáveis não são completamente compreendidas.¹⁹

A leucemogênese de AMKL em doentes com SD é associada a presença de mutações somáticas que envolvem o gene GATA1. Este gene é essencial para a diferenciação eritróide e megacariocítica. O efeito resultante das mutações é a produção de uma proteína mais curta GATA1, (designada GATA1s), levando a proliferação descontrolada de megacariócitos imaturos.²⁶

Curiosamente, mutações no gene GATA1 nunca foram detectadas em casos de SD na LLA, destacando sua associação exclusiva com o subtipo LMA-M7 ou AMKL. Por outro lado, mutações no gene Janus quinase 2 (JAK2; localizado no cromossomo 9p24) estão presentes em aproximadamente 30% dos casos de LLA na SD.¹⁹

A detecção uniforme de mutações no gene GATA1 nos pacientes portadores de SD com DMT e AMKL, bem como a presença de mutações JAK2 em alguns os casos dos pacientes com SD, sugerem que a presença de uma cópia extra do cromossoma 21 pode ser associado a uma taxa de mutação aumentada, a qual também está ligada a uma maior predisposição para o desenvolvimento de leucemia.²⁷

Estudos observaram que o prognóstico desses pacientes e o tratamento diferem da população em geral. A LMA, e principalmente o subtipo M7, apresenta alta taxa de cura em relação à população geral. Isto se deve principalmente a boa resposta ao uso do quimioterápico citarabina. A sensibilidade aumentada é explicada pela codificação de sua enzima de metabolização no cromossoma 21. Na fase inicial do tratamento da LLA nesses pacientes pode haver difícil resposta a quimioterapia, e

maior toxicidade a baixas doses de certas drogas como o metotrexate, isso pode ser explicado pela atividade excessiva do transportador de folato que é codificado por um gene no cromossomo 21, contribuindo para um maior acúmulo deste quimioterápico nas células leucêmicas. Atualmente, os protocolos de tratamento para LLA estipulam alterações para estes pacientes, minimizando os efeitos tóxicos e melhorando a resposta terapêutica. Sendo assim o prognóstico não é muito favorável na LLA dos pacientes com SD, porém é similar ao prognóstico dos pacientes com LLA sem a síndrome.²⁸⁻³¹

4.4 ETIOPATOGENIA DAS LEUCEMIAS AGUDAS NA SÍNDROME DE DOWN

Para melhor compreensão do impacto da trissomia 21 sobre a hematopoiese, estudos têm sido realizados com células do fígado fetal, bem como modelos de animais, para determinar a relação causal entre o desequilíbrio genético e subtipos de leucemia nos pacientes portadores de SD. Além disso, muitas mutações nesses indivíduos estão sendo descobertas e associadas ao desenvolvimento das leucemias.³²

O evento mais significativo sobre a patogênese da AMKL nos portadores de SD foi a descoberta das mutações GATA1 na DMT e nesse subtipo. Pessoas com mutações GATA1 não têm história de desenvolvimento de leucemia. Com base nesta observação e extenso trabalho com mutantes GATA1 por muitos grupos de pesquisa, concluiu-se que DMT e AMKL em portadores de SD exigem tanto trissomia 21 quanto uma mutação GATA1. No entanto, ainda não está claro se essas duas alterações são suficientes para o desenvolvimento da DMT. Além disso, as mutações específicas secundárias que promovem a evolução da DMT para AMKL em portadores de SD ainda são desconhecidas, mas alguns poucos genes envolvidos já foram identificados. Estes incluem mutações em TP53 e FLT3.^{33,34}

O gene GATA 1 é responsável pela diferenciação eritróide e megacariocítica normal e está localizado no cromossomo Xp11.23. Mutações envolvendo este gene foram encontradas em humanos, ligados aos distúrbios hereditários do cromossomo X, que causam graus variáveis de anemia e trombocitopenia . No entanto, as referidas condições hereditárias não têm sido associadas ao desenvolvimento das leucemias.

35

Vale ressaltar que mutações somáticas do gene GATA1 são detectadas em quase todos os casos de AMKL em portadores de SD e estão ausentes em AMKL em pacientes não portadores de SD. Ao passo que indivíduos que não têm SD mas possuem mutações GATA1 análogas às detectadas em indivíduos com DMT e AMKL não estão predispostos a desenvolver leucemia.^{36,37}

Em pacientes com SD e AMKL, o aumento da sensibilidade a Ara-C é uma consequência da mutação GATA1, que é restrita à população leucêmica. Em contraste, a sensibilidade aumentada para quimioterapia em LLA é encontrado em todas as células com trissomia 21, o que levou estudos a publicarem, que os médicos deveriam usar doses mais baixas de quimioterapia.³⁸

Mutações GATA1 são invariavelmente encontradas na DMT. Quando a mutação GATA 1 é detectada em um bebê aparentemente normal que desenvolveu DMT, a análise citogenética é indicada para descartar um caso de mosaicismo de SD.³⁹

Dado que a DMT tem a sua origem em um fígado fetal embrionário e é restrito a pessoas com SD (ou a casos raros de trissomia adquirida 21), é provável que a trissomia 21 afeta diretamente o desenvolvimento de células hematopoiéticas durante a gestação. Estudos anteriores demonstraram que as mutações GATA1 podem desenvolver-se em embriões tão precoce quanto em 21 semanas de gestação. Para definir o contexto celular em que as mutações GATA1 ocorrem, dois grupos têm recentemente estudado a hematopoiese em fígados humanos fetais com trissomia 21. Eles descobriram que embora a trissomia 21, não altere a proporção de células CD34 e CD38, os fígados fetais com trissomia 21 mostraram de 2 a 3 vezes o aumento de células progenitoras eritróides de megacariócitos (MPE), que parecem aumentar ao longo do tempo (35% em 16 semanas a 65% em 18 semanas). Além disso, fígados humanos fetais com trissomia 21 deram origem a um aumento significativo no número de unidades formadoras de blastos eritróides (BFU-E) e unidades formadoras de colônias de megacariócitos (CFU-MK).³²

Em um estudo recente, foram examinados o DNA de 590 crianças com SD e concluíram que mutações GATA1 foram detectadas em 3,8% dessas crianças. Além disso, eles descobriram que latino-americanos recém-nascidos eram 2,6 vezes mais propensos a ter um gene mutante GATA1 do que os não-hispânicos.⁴⁰

No caso dos pacientes portadores da trissomia 21 e LMA, as mutações GATA1 podem prever quais casos seriam responsivos à terapia, enquanto que nos casos de DMT, iriam confirmar o diagnóstico. Pacientes com DMT e mutações GATA1

precisariam de uma monitorização mais rigorosa, uma vez que têm um risco de 20% a 30% de desenvolverem AMKL.⁴¹

O gene regulador, miR125b-2, pertence a uma classe de moléculas conhecidas como micro-RNAs. Como as crianças com SD possuem três cópias do cromossomo 21 em vez de dois exemplares habituais, pesquisadores se concentraram em cinco micro-RNAs produzidos por este cromossomo 21 extra, e em particular ao miR125b-2. O aumento da incidência AMKL em crianças com SD convenceu os investigadores que a mutação GATA1 e a super expressão de miR125b-2 são ambos necessários para o desenvolvimento da AMKL em portadores da SD.⁴²

A origem pré-natal das mutações GATA1 tem sido apoiada por vários estudos: no primeiro, um par de gêmeos idênticos, crianças com SD com DTM, tiveram mutações idênticas no exon 2 GATA1, o que indica que as mutações GATA1 surgiram desde o útero materno com a passagem de células blásticas de um feto para a outro; no segundo, mutações GATA1 foram detectadas em placas de rastreio, retrospectivamente, em downs nascidos, que mais tarde desenvolveram AMKL e, no terceiro estudo, mutações GATA1 também foram detectadas em amostras de fígado fetal de portadores de SD, na ausência de evidência patológica de leucemia, proporcionando evidência adicional que a aquisição de mutações GATA1 podem ocorrer na fase fetal precoce.⁴³⁻⁴⁵

Além da trissomia 21 e das mutações no gene GATA 1, outros eventos genéticos estão associados ao desenvolvimento da LLA e AMKL em crianças com SD. Estudos recentes identificaram mutações cooperantes nos genes JAK2 e JAK3 em portadores de SD com LLA e AMKL, respectivamente.³²

A mais comum anormalidade citogenética em SD-LLA é um cromossomo X extra, observado em 25% a 50% dos pacientes. A cópia adicional do cromossomo X é geralmente presente em todas as hiperdiploidias esporádicas, exibindo cópias adicionais de cromossomos 21, X e 6, e, ocasionalmente, os cromossomos 10, 14, 17 e 18. No entanto, a combinação da trissomia 21 e cromossomo X extra, como a única anormalidade citogenética, parece ser típica de portadores de SD com LLA.

Outras lesões citogenéticas vistas em LLA incluem t (8,14) e del (9p), que são significativamente mais freqüentes nos pacientes com SD do que os sem SD. ⁴⁶

Uma descoberta recente que ajudou na compreensão da patogênese da LLA na SD foi de que as mutações JAK2 estão presentes em aproximadamente 30% desses pacientes. Estudos também descobriram que as mutações JAK2 não estavam presentes em amostras de remissão, confirmando que as mutações são eventos secundários adquiridos pelos progenitores trissômicos. Outra observação importante foi que as crianças com uma mutação JAK2 eram significativamente mais jovens (idade média de 4,5 contra 8,6 anos, $P < 0,001$) no momento do diagnóstico. ^{47,48}

Outro estudo revelou cinco mutações que afetam um único aminoácido residual na proteína codificada pelo gene JAK2, chamado R683. Adquirir somaticamente mutações JAK2 R683, define um subgrupo distinto de LLA, que é unicamente associado com síndrome de Down. Inibidores de JAK2 podem ser muito úteis para o tratamento desta leucemia. ⁴⁹

A região distal do cromossomo 21 contém vários genes leucemogênicos presentes nas três cópias das células das crianças com SD, incluindo RUNX1. Talvez o gene mais interessante predisponente à leucemia no cromossomo 21 seja o RUNX1 (LMA1). O fator de transcrição RUNX1 é necessário para a geração de todas as linhagens hematopoiéticas definitivas. Rearranjos de genes RUNX1 estão envolvidas em algumas das translocações recorrentes associadas à leucemia. Estes incluem t (8; 21) na LMA-M2, t (3; 21) na LMC em crise blástica e, t (12, 21) na LLA infantil. ⁴⁹

5. RELATO DE CASO

Paciente J.C.N., 26 anos, sexo feminino, portadora de Síndrome de Down (SD), chegou ao pronto atendimento do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória, em setembro de 2011, queixando-se de gengivorragia e metrorragia há 10 dias associadas a febre, aumento de volume em região submentoniana e lesões vesiculares compatíveis com herpes zoster em região periorbitária direita, infranasal direita e lábio inferior direito. Ao exame físico a paciente se encontrava em regular estado geral, hidratada, anictérica, com mucosas hipocoradas (++/4+), e com quadro hemorrágico petequial em membros inferiores. Frequência cardíaca normal, eupneica, e não apresentava linfonomegalias periféricas ou visceromegalia a palpação do abdômen.

O hemograma inicial revelava uma hemoglobina (Hb) de 6,7g/dl, leucocitose de 130.000/mm³ e plaquetopenia grave de 6000/mm³. Os testes de função hepática e renal estavam dentro dos limites normais bem como a avaliação eletrolítica, não evidenciando uma lise tumoral espontânea. Apresentava ainda nível elevado de desidrogenase láctica (DHL) e ácido úrico normal, testes sorológicos negativos para hepatites B e C e para HIV (tabela 3).

A tomografia computadorizada da região cervical revelou presença de linfonomegalias esparsas, predominando em topografia submandibular bilateralmente.

A análise morfológica do sangue periférico e medula óssea (mielograma) revelou a presença de 70% e 90% de células blásticas, respectivamente, com alta relação núcleo/citoplasmática, citoplasma granular, compatível com LMA.

A imunofenotipagem por citometria de fluxo do sangue periférico revelou células com expressão reduzida de CD-45 e complexidade interna baixa, correspondentes à região de blastos, que expressam CD-45, CD-34, CD-33, CD-117(parcial), CD-4, CD-38 (fraco), CD-11b (fraco), CD-19 (fraco), CD-56 (parcial). Expressão negativa: HLA-DR, CD-11c, CD-14, CD-15, CD-36, CD-79 a citoplasmático, CD-2, CD-3 citoplasmático, CD-7, CD-61, CD-64, CD-71, glicoforina, mieloperoxidase. Apesar da

expressão CD-4 e CD-11 b, a morfologia de blastos pequenos, com contornos citoplasmáticos e nucleares regulares e alta relação núcleo/citoplasma, a ausência de HLA-DR e forte expressão de CD-34 afastam o diagnóstico de leucemia de linhagem monocítica. A correlação dos achados morfológicos e imunofenotípicos favoreceu o diagnóstico de leucemia mieloide aguda com diferenciação mínima (FAB: LMA-M0).

A análise citogenética da medula óssea não foi possível devido coagulação do material enviado para o laboratório.

A paciente foi transferida para o Hospital Evangélico de Vila Velha onde recebeu tratamento quimioterápico para LMA. A quimioterapia foi realizada de acordo com esquema de administração "7 + 3" durante a fase de indução, sendo a citarabina administrada em infusão endovenosa contínua durante 7 dias consecutivos, enquanto o antraciclina, no caso a idarrubicina administrada por 3 dias consecutivos em pulso endovenoso. Durante a fase de neutropenia pós-quimioterapia desenvolveu quadro séptico por infecção pulmonar, sendo transferida para UTI, onde recebeu terapia antimicrobiana específica, com boa resposta.

Em dezembro de 2011, após pequeno período de repouso domiciliar, a paciente retornou ao hospital com queda do estado geral, afasia, hemiparesia esquerda e cefaléia, manifestações que foram atribuídas a um acidente vascular cerebral (AVC) revelado pela tomografia de crânio. Neste período o tratamento da LMA foi interrompido, e a paciente voltou a apresentar febre persistente, evoluindo dias após com quadro de insuficiência respiratória, choque séptico e óbito em janeiro de 2012.

6. DISCUSSÃO

A presença da trissomia 21 é considerada um dos fatores de risco mais significativos e identificável para o desenvolvimento das leucemias agudas ²⁹. No entanto, uma minoria das crianças com SD desenvolve leucemia (<1-3%), indicando que a trissomia 21 é necessária, mas não suficiente, para a leucemogênese. ⁵⁰

Uma série de estudos epidemiológicos têm sido realizados por grupos de oncologia pediátrica para identificar a base do aumento da incidência de leucemia em crianças com SD. Os estudos não conseguiram identificar nenhuma associação entre infecção, exposição à irradiação materna ou paterna antes da concepção, presença de anomalias congênitas e o risco de desenvolvimento das leucemias agudas em crianças com SD. No entanto, estudos têm sugerido que a utilização de polivitamínicos no período periconcepcional pode ser protetora contra o desenvolvimento da LLA no SD, enquanto que a exposição materna a pesticidas ou produtos químicos e infertilidade materna, podem potencialmente aumentar o risco de leucemias agudas em crianças com SD. ⁵¹

A LMA é a forma mais comum de leucemia aguda entre adultos, sua incidência começa a se elevar a partir dos 15 anos de idade, tendo uma ligeira preferência pelo sexo masculino. Já nos indivíduos com SD, as crianças possuem 46 vezes mais chance de desenvolver LMA. ^{5,20}. Sendo a leucemia um doença relativamente incomum, mas com uma incidência aumentada em portadores de SD, principalmente em crianças, apresentamos o caso de uma paciente portadora de SD desenvolveu LMA aos 26 anos, na intenção de alertar a comunidade médica para o diagnóstico de leucose aguda, especialmente nestes pacientes adultos.

Globalmente, cerca de 15% dos casos de LMA pediátricos ocorrem em crianças com SD. A AMKL é o subtipo mais comum de LMA nesses pacientes, representando mais de 90% dos casos que na maioria das vezes são diagnosticados antes dos 4 anos de idade. Estima-se que crianças com SD têm um risco 500 vezes maior de desenvolver AMKL em comparação com as crianças sem a síndrome, destacando a única relação entre a trissomia 21, leucemogênese, e um subtipo específico de leucemia. Outros subtipos de LMA também foram descritos nos pacientes com SD

incluindo M0, M1/M2, e M6.^{51, 52} Relatamos o caso de uma paciente com SD que desenvolveu uma LMA-M0 com base na análise imunofenotípica dos blastos na medula óssea. Em uma série de 112 pacientes com AMKL, a idade média dos pacientes com SD que desenvolveram a doença foi de 1,8 anos versus aproximadamente 8 anos dos pacientes não portadores de SD que desenvolveram a doença.⁵³

A citogenética dos casos de LMA em portadores da síndrome difere significativamente dos não portadores. Crianças portadoras de SD com LMA mais freqüentemente têm trissomias 8, 11, dup (1p), del (6q), del (7p), dup (7q) e del (16q). As translocações comumente vistas em pacientes com LMA mas sem SD, por exemplo, t (8; 21); t (15, 17); inv (16), 11q23 rearranjos, são raras em pacientes com trissomia do 21.⁴⁶ No caso relatado, a análise cromossômica de medula óssea pelo método de citogenética convencional por bandeamento não foi possível, pois o material enviado estava coagulado.

Para crianças com SD com mais de 4 anos de idade que desenvolvem LMA, as características citogenéticas, moleculares e resposta à terapia divergem de maneira relevante dos pacientes com SD menores de 4 anos, e são similares aos encontrados em pacientes sem a SD com LMA⁴⁴. Portadores de SD também podem desenvolver uma fase mielodisplásica que precede o desenvolvimento da LMA.⁵³

O prognóstico dos pacientes portadores de SD com LMA, não difere do prognóstico dos pacientes sem SD³⁹. Sabe-se hoje que as crianças com SD e LMA, em especial as crianças com AMKL, apresentam taxas de cura excepcionalmente elevadas, que normalmente são maiores que 80%. Vários estudos têm demonstrado uma alta taxa de remissão completa, baixa taxa de falha de indução, e uma recaída relativamente baixa. O resultado superior dos pacientes SD com AMKL é explicado em parte pelo aumento da sensibilidade à citarabina associada às antraciclinas (daunorrubicina e idarrubicina), que se deve a codificação de sua enzima de metabolização no cromossomo 21^{28 - 30}. A paciente relatada neste trabalho fez uso de Idarrubicina e Ara-C em esquema de administração "7 + 3" durante a fase de indução, sendo a citarabina administrada em infusão endovenosa contínua durante 7 dias consecutivos, enquanto o antraciclina, no caso a idarrubicina foi administrada por 3

dias consecutivos em pulso endovenoso. Entretanto com interrupção da quimioterapia dias após por intercorrências infecciosas graves que culminaram no óbito.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A síndrome de Down ou trissomia do 21 foi ligada à leucemia, pela primeira vez, em um caso clínico publicado em 1930. Desde então, a síndrome de Down tem sido reconhecida como um dos fatores de risco mais importantes para o aparecimento da leucemia, sendo que a incidência de leucemia aguda em crianças com síndrome de Down é 10 a 20 vezes maior do que na população em geral.

A razão específica para contemplar a relação entre leucemia e SD é que, embora rara aparição em pessoas com SD, em termos absolutos, em torno de 1% a 2% das pacientes com SD, é muito mais frequente do que em indivíduos sem a síndrome. Isto sugere claramente a existência de alguma alteração genética causada pela cópia extra do cromossomo 21 que contribua para o desenvolvimento da leucemia.

Pacientes portadores de SD e LMA possuem diferenças marcantes quanto à apresentação clínica e fenotípica da doença hematológica, na resposta ao tratamento e nos perfis de toxicidade em relação aos pacientes sem SD. Assim, nos pacientes com SD e LMA, é observado uma alta frequência de leucemia com diferenciação megacariocítica, idade de apresentação, com um pico de incidência máxima antes dos 4 anos e uma história patológica pregressa de DMT. Em contraste, as características da LLA em pacientes com SD não diferem daquelas diagnosticadas em pacientes sem SD. A maioria dos casos de leucemia na SD ocorre nos primeiros cinco anos de vida. Nos primeiros quatro anos, o mais comum é o aparecimento da LMA e após, a maior parte das leucemias são apresentadas sob a forma de LLA.

Ao contrário da população infantil em geral, em que a LLA é mais frequente, a metade das leucemias agudas que ocorre nas crianças SD são de linhagem mieloide e, dentro delas, aproximadamente 50% é AMKL (LMA-M7), sendo assim, é observado que a frequência deste subtipo de LMA em crianças com SD é extremamente elevada em relação a população geral.

35. FRESON, K. et al. Platelet characteristics in patients with X-linked macrothrombocytopenia because of a novel GATA1 mutation. **Blood**. 2001;98:85–92.
36. SUSSAN, T.E. et al. Trisomy represses Apc(Min)-mediated tumours in mouse models of Down's syndrome. **Nature**. 2008;451:73–75.
37. MALINGE, S. et al. Increased dosage of the chromosome 21 ortholog *Dyrk1a* promotes megakaryoblastic leukemia in a murine model of Down syndrome. **J Clin Invest**. 2012 March 1; 122(3): 948–962.
38. GE, Y. et al. GATA1, cytidine deaminase, and the high cure rate of Down syndrome children with acute megakaryocytic leukemia. **J Natl Cancer Inst**. 2005;97:226–231.
39. XU, G. et al. Frequent mutations in the GATA-1 gene in the transient myeloproliferative disorder of Down syndrome. **Blood**. 2003;102:2960–2968.
40. PINE, S.R. et al. Incidence and clinical implications of GATA1 mutations in newborns with Down syndrome. **Blood**. 2007;110:2128–2131.
41. PINE, S.R. et al. GATA1 as a new target to detect minimal residual disease in both transient leukemia and megakaryoblastic leukemia of Down syndrome. **Leuk Res**. 2005;29:1353–1356.
42. KLUSMANN, J. et al. Over expression of gene regulator spurs development of leukemia in babies with down syndrome. **Children Hospital Boston**. Published 2010-03-01.
43. SHIMADA, A. et al. Fetal origin of the GATA1 mutation in identical twins with transient myeloproliferative disorder and acute megakaryoblastic leukemia accompanying Down syndrome. **Blood**. 2004;103:366.
44. AHMED, M. et al. Natural history of GATA1 mutations in Down syndrome. **Blood**. 2004;103:2480–2489.

45. TAUB, J.W. et al. Prenatal origin of GATA1 mutations may be an initiating step in the development of megakaryocytic leukemia in Down syndrome. **Blood**. 2004;104:1588–1589.
46. FORESTIER, E. et al. Cytogenetic features of acute lymphoblastic and myeloid leukemias in pediatric patients with Down syndrome: an iBFM-SG study. **Blood**. 2008;111:1575–1583.
47. KEARNEY, L. et al. A specific JAK2 mutation (JAK2R683) and multiple gene deletions in Down syndrome acute lymphoblastic leukemia. **Blood**. 2009;113:646–648.
48. BERCOVICH, D. et al. Mutations of JAK2 in acute lymphoblastic leukaemias associated with Down's syndrome. **Lancet**. 2008;372:1484–1492.
49. SANDEEP, G.; VYAS, P.; CRISPINO, J.D. Recent insights into the mechanisms of myeloid leukemogenesis in Down Syndrome. **Blood**. 2004 103: 399-406.
50. LINABERY, A. M. et al. Congenital Abnormalities and Acute Leukemia among Children with Down Syndrome: A Children's Oncology Group Study Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2008 October; 17(10): 2572–2577.
51. XAVIER, A.C. et al. Down Syndrome and Malignancies: A Unique Clinical Relationship. **J Mol Diagn**. 2009 September; 11(5): 371–380.
52. ZIPURSKY, A. et al Myelodysplasia and acute megakaryoblastic leukemia in Down's syndrome. **Leuk Res**. 1994;18:163–171.
53. KHAN, I.; MALINGE, S.; CRISPINO, J.D. Myeloide leukemia in down syndrome. **National Institutes of Health** Division of Hematology/Oncology, Northwestern University, Chicago. **Crit Rev Oncog**. 2011; 16(1-2): 25–36.

ANEXOS

Tabela 1: Subtipos de LMA, segundo a classificação da FAB

Subtipo	Descrição	Frequência
M0	Leucemia mielóide aguda indiferenciado	5%
M1	Leucemia mielóide aguda com diferenciação mínima	15%
M2	Leucemia mielóide aguda com diferenciação (mieloblastos)	25%
M3	Leucemia promielocítica aguda	10%
M4	Leucemia mielomonocítica aguda M4E: M4 com eosinófilos	20% 5%
M5	Leucemia monocítica aguda	10%
M6	Eritroleucemia aguda	5%
M7	Leucemia megacarioblástica aguda	5%

Fonte: Bennett (1985).

<p>1) LMA com anormalidades genéticas recorrentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • LMA com t (8; 21) (q22; q22); <i>RUNX1/RUNX1T1</i>^a • LMA com eosinófilos anormais da medula óssea [inv (16) (p13q22) ou t (16; 16) (p13; q22); <i>CBFβ/MYH11</i>]^a • Leucemia promielocítica aguda [LMA com t (15; 17) (q22; q12) (<i>PML / RARA</i> e variantes)]^a • LMA com anomalias em 11q23 (<i>MLL</i>)
<p>2) LMA com displasia de múltiplas linhagens</p> <ul style="list-style-type: none"> • Após uma síndrome mielodisplásica ou síndrome mielodisplásica / distúrbio mieloproliferativo • Sem síndrome mielodisplásica antecedente
<p>3) LMA e síndromes mielodisplásicas relacionadas com terapia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Relacionada com agente alquilante • Relacionada com o inibidor de topoisomerase do tipo II • Outros tipos
<p>4) LMA não classificados de outra maneira</p> <ul style="list-style-type: none"> • LMA minimamente diferenciada • LMA sem maturação • LMA com maturação • Leucemia mielomonocítica aguda • Leucemia monocítica aguda e monoblástica • Leucemia eritróide aguda • Leucemia megacarioblástica aguda • Leucemia basofílica aguda • Panmielose aguda com mielofibrose • Sarcoma mielóide

^aO diagnóstico é LMA independentemente da contagem de blastos.

Quadro 1: Subtipos da LMA, segundo a classificação da OMS

Fonte: Jaffe (2011)

Atualmente, se o tratamento for bem implementado, o prognóstico a longo prazo dos portadores de SD com leucemia é comparável à população geral, e no subtipo LMA-M7 as taxas de sobrevivência foram significativamente melhores quando comparados com os obtidos em crianças sem SD.

Através de estudos genéticos relacionados ao sequenciamento e as alterações sofridas no cromossomo 21 na SD, encontramos explicações que sugerem a predisposição aumentada às doenças hematológicas neste grupo. Sendo que o simples fato de existirem três cópias do cromossomo 21 aumenta o risco de leucemia nesse indivíduo.

Apesar dos avanços recentes, muitas perguntas sobre a leucemia em pacientes com SD ainda devem ser respondidas para permitir e identificar caminhos lógicos direcionados para a intervenção terapêutica nas leucemias agudas e lançar luz sobre a predisposição misteriosa dos indivíduos com SD de desenvolverem leucemia.

REFERÊNCIAS

1. BYRD, J.C. et al. Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B (GALGB 8461). **Blood** 2002;100:4325-4336.
2. CRIST, W.M.;PUI, C.H. As Leucemias. Nelson WE, editor. **Tratado de Pediatria**. 15TH Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997. p. 1680-86.
3. JAMESON, J. N. et al. **Harrison medicina interna**,17º Ed. New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2008.
4. O'DONNELL, M.R. et al. Acute myeloid leukemia. **Journal Natl Compr Canc Netw**. 2011, 9:280-317.
5. NATIONAL CANCER INSTITUTE. SEER Stat Fact Sheets: Acute Myeloid Leukemia. Available at: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/aly1.html>.
6. BENNETT, J.M. et al. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia: a report of the French-American-British Cooperative group. **Ann Intern Med** 1985;103:620-625.
7. JAFFE, E.S. et al. Tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. **Lyon: IARC Press**; 2001.
8. STONE, R.M.; O'DONNELL, M.R.; SEKERES, M.A. Acute myeloid leukemia. **Hematology Am Soc Hematol Educ Program**. 2004:98-117.
9. SZCZEPAŃSKI, T.; VAN DER VELDEN, V.H.; VAN DONGEN, J.J. Classification systems for acute and chronic leukaemias. **Best Pract Res Clin Haematol**. 2003 Dec;16(4):561-82.
10. VARDIMAN, J. W. et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. **Blood**. 2009 Jul 30;114(5):937-5.
11. DOWN, J.L. Observations on the ethnic classification of idiots. **London Hospital Clinical Lectures and Reports**. 1886;3:259-62.
12. EPSTEIN, C.J. As bases metabólicas e moleculares das doenças hereditárias. **McGraw-Hill, Inc., Nova Iorque**, 2001. p. 1223-1256.

13. NATIONAL DOWN SYNDROME. Overview of Down syndrome and leukemia. Disponível em : < <http://www.annas-angels.org/geninfo.html>> Acesso em: 09 set. de 2012.
14. OPITZ, J.M.; GILBERT-BARNES, E.F. Reflections on the pathogenesis of Down syndrome. **Am J Med Genet** 1990;7(Suppl):38-51.
15. MOREIRA JR. Recent molecular advances and aspects of clinical genetics in Down syndrome. Sao Paulo. 2005. Disponível em : < http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=3093>. Acesso em: 20 set. de 2012.
16. AMERICAN JOURNAL OF MEDICAL GENETICS , suplemento 7: 52-56. 1990 Wiley-Liss, Inc. Clinical aspects of Down syndrome from infancy to adulthood. Disponível em< <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2149974> >. Acesso em: 22 set. de 2012.
17. BAIRD, P.A.; SADOVICK, A.D. Life tables for Down syndrome. **Hum Genet.** 1989;82:291-2.
18. CANNON, H.E. Acute lymphatic leukemia: report of a case in an eleventh month Mongolian idiot. **New Orleans Med Surg J** 1930;94(3):289-93.
19. XAVIER, A.C.; TAUB, J.W. Acute leukemia in children with Down syndrome. **Hematology journal.**
20. GURBUXANI, S.; VYAS, P.; CRISPINO, J.D. Recent insights into the mechanisms of myeloid leukemogenesis in Down syndrome. **Blood.** 2004;103:399-406.
21. ROSS, J.A. et al. Epidemiology of leukemia in children with Down syndrome. **Pediatr Blood Cancer.** 2005;44:8-12.
22. PUI, C.H. et al. Immunophenotypes and karyotypes of leukemic cells in children with Down syndrome and acute lymphoblastic leukemia. **J Clin Oncol.** 1993;11:1361-1367.
23. WHITLOCK, J.A. et al. Clinical characteristics and outcome of children with Down syndrome and acute lymphoblastic leukemia: a Children's Cancer Group study. **Blood.** 2005;106:4043-4049.

24. MATHERLY, L.H.; TAUB, J.W. Methotrexate pharmacology and resistance in childhood acute lymphoblastic leukemia. **Leuk Lymphoma**. 1996;21:359–368.
25. ZIPURSKY, A.; POON, A.; DOYLE, J. Leukemia in Down syndrome: a review. **Pediatr Hematol Oncol**. 1992;9:139-149.
26. RAJANTIE, J. Leukemia in Down's Syndrome. **The cancer journal**, volume 9, number 3. May – june 1996.
27. WECHSLER, J. et al.(2002) Acquired mutations in GATA1 in the megakaryoblastic leukemia of Down syndrome. **Nat Genet** 32(1):148–52.
28. CHOU, S.T. et al. Trisomy 21 enhances human fetal erythro-megakaryocytic development. **Blood**. 2008;112:4503–4506.
29. AL-AHMARI, A. et al. Long-term results of an ultra low-dose cytarabine-based regimen for the treatment of acute megakaryoblastic leukaemia in children with Down syndrome. **Br J Haematol**. 2006;133:646–648.
30. CREUTZIG, U. et al. AML patients with Down syndrome have a high cure rate with AML-BFM therapy with reduced dose intensity. **Leukemia**. 2005;19:1355–1360.
31. RAVINDRANATH, Y. et al. Acute myeloid leukemia (AML) in Down's syndrome is highly responsive to chemotherapy: experience on Pediatric Oncology Group AML Study 8498. **Blood**. 1992;80:2210–2214.
32. MALINGE, S.; IZRAELI, S.; CRISPINO, J.D. Insights into the manifestation, outcomes, and mechanisms of leukemogenesis in Down syndrome. **Blood**. 2009 March 19; 113(12): 2619–2628.
33. MALINGE, S. et al. Activating mutations in human acute megakaryoblastic leukemia. **Blood**. 2008;112:4220–4226.
34. MALKIN, D.; BROWN, E.J; ZIPURSKY, A. The role of p53 in megakaryocytic differentiation and the megakaryocytic leukemias of Down syndrome. **Cancer Genet Cytogenet**. 2000;116:1–5.

Tabela 2: Classificação Histológica da LMA pela FAB

Classificação FAB	Sinonímia	Características morfológicas*	Fenotipagem (CD)	Observações
M0	LMA minimamente diferenciada	Blastos grandes, agranulares, indiferenciados. <3% de positividade para Perox e SB #	13,33,34	
M1	LMA sem maturação	Blastos agranulares e granulares > 90% das células não eritróides. >3% + Perox e SB #. Bastonetes de Auer em 50% dos casos	13,33	
M2	LMA com maturação	Blastos – 30 a 89% das células não eritróides. Células monocíticas < 20%. Bastonetes de Auer em 70% dos casos.	13,33	t(8;21) – 40% dos casos
M3	Leucemia aguda promielocítica	>20% de prómielócitos hipergranulares das células não eritróides. A contagem de blastos pode ser < 30%. Perox e SS fortemente positivos. Bastonetes de Auer em virtualmente todos os casos.	13,33	LMA M3v – variante microgranular ## t(15,17) – PML/RARA
M4	Leucemia aguda mielomonocítica	> 30% de blastos na MO. Componente granulocítico (mieloblastos e promielócitos inclusive) > 20% das células não eritróides. Componente monocítico > 20% e < 80% em MO e > 5.000 no sangue periférico	13,14,11b,15	LMA M4Eo – M4 eosinofílica (presença de eosinófilos em excesso ou anormais) – associado a t(16;16) ou inv(16)(p13q22). Lisozima sérica elevada mais que 3x o valor normal
M5	Leucemia aguda monocítica	> 30% de blastos na MO. Componente monocítico > 80% das células não eritróides LMA M5a – monoblastos > 80% LMA M5b – monoblastos < 80%	14,11b,15	Perox normalmente negativa, esterase inespecífica positiva. Lisozima sérica elevada
M6	Eritroleucemia	Componente eritroblástico > 50% da MO Componente granulocítico, com ou sem bastonetes de Auer > 30% das células não eritróides	Glicoforina A	Presença de micromegacariócitos. Podem ser encontrados bastonetes de Auer. Reação PAS ^a pode ser positiva em coroa. Caso tenha > 50% de células eritróides, mas com < 30% blastos – síndrome mielodisplásica
M7	Leucemia aguda megaloblástica	Pelo menos 30% das células nucleares são blastos – megacarioblastos.	41	Blastos podem expressar 1 ou mais antígenos específicos de plaquetas. Perox e SS negativos. PAS positivo. Fibrose de medula óssea e esfregaço

Fonte: Bennett (1985)

Subtipo	Marcadores de alta positividade	Marcadores de moderada positividade
M0	CD13, CD33, CD34, CD117, HLA-DR	TdT
M1	CD13, CD33, CD34, CD117, HLA-DR	CD65, MPO, TdT
M2	CD13, CD15, CD33, CD65, CD117, MPO	CD34, HLA-DR, TdT
M3	CD13, CD33, MPO	CD 65, CD117
M4	CD11, CD13, CD33, CD65, MPO, HLA-DR	CD14, CD36, CD117 TdT
M5	CD11, CD13, CD14, CD33, CD65, MPO, HLA-DR,	CD34, CD36, CD117 TdT
M6	CD 36, H-Antigeno	CD13, CD33, CD34, Glicoforina A*, TdT
M7	CD13, CD33, CD34, CD41, CD61, HLA-DR	CD 36, CD42, CD117 H-Antigeno

*CD235a

Quadro 2 - Principais marcadores imunofenotípicos relacionados aos subtipos de LMA.

Fonte: Szczepański (2003)

Subtipo	Marcadores
LLA-B	CD19 (90,3%), CD10 (83,5%) e CD20 (27,2%)
LLA-T	CD3 (79,2%), CD7 (66,7%) e CD5 (33,3%)
LLA-TB	CD7 (50,0%) e CD5 (41,7%) / CD19 (50,0%) e CD10 (33,3%)

Quadro 3 - Principais marcadores imunofenotípicos relacionados aos subtipos de LLA.

Fonte: Szczepański (2003)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do projeto: O estudo da instabilidade genética no desenvolvimento da leucemia aguda.

Esclarecimento sobre o estudo:

Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, que visa destacar a relevância da associação entre Síndrome de Down e Leucemia aguda, além de pesquisar outras doenças geneticamente instáveis que podem desenvolver esta Mielodisplasia. O objetivo deste estudo é relatar o seu quadro clínico, incluindo os dados retirados da história, fotos ou vídeos, dos exames de sangue, exames funcionais, elétricos, anatomopatológicos e/ou radiológicos, além das informações obtidas através de exame clínico/miofuncionais e/ou biópsia de medula/ mielograma. Não há desconfortos e riscos nos procedimentos. Além disso, sua participação não apresentará qualquer benefício direto, mas proporcionará um melhor conhecimento à respeito da assunto, somente no final do estudo poderemos concluir a presença de algum benefício. Trata-se de estudo descritivo básico, testando a hipótese de que a presença da instabilidade genética aumenta o risco da Síndrome de Down desenvolver Leucemia aguda. Informo que o Sr(a) tem a garantia de acesso, em qualquer etapa do estudo, sobre qualquer esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr Volmar Belisário que pode ser encontrado no endereço Avenida Nossa Senhora da Penha, número 2190. Vitória- ES. Telefone (27) 8114-7022. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – telefone 3334-3586 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição. Incluindo o direito de confidencialidade, portanto as informações obtidas serão analisadas em conjunto não sendo divulgada a identificação. Ademais, tem direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas. Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa. Além disso, o pesquisador possui o compromisso de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa e os resultados serão veiculados através de artigos científicos em revistas especializadas e/ou em encontros científicos e congressos.

Consentimento do indivíduo:

Eu, Juliana Cristina Nêves
 abaixo assinado, concordo em participar do estudo
 "Síndrome de Down e leucemias agudas", como sujeito. Fui
 aluno de curso e funcionária bibliotecária

Subtipo	Forma Celular	Características morfológicas
LLA-L1	Pequenas células uniformes	Maioria das células é pequena e homogênea, com cromatina fina ou aglomerada. Núcleo regular e citoplasma escasso.
LLA-L2	Grandes células variadas	Células heterogêneas, com cromatina nuclear fina, núcleo irregular, com um ou mais nucléolos e citoplasma abundante.
LLA-3	Grandes células variadas com vacúolos	Células homogêneas, com cromatina fina, núcleo regular podendo ser redondo ou oval.

Quadro 4. Classificação FAB e as características morfológicas de LLA

Fonte: Bennett (1985)

Tabela 3 – Resultados dos exames laboratoriais

Exames	12/09/11	18/09/11	17/10/11	24/10/11	28/11/11	8/1/2012
Hemoglobina (g/dl)	6,7	7,0	9,5	8,2	9,4	8,5
Leucócitos (mm ³)	130.520	103.970	27.340	420	9.334	3.570
Plaquetas (mm ³)	6.000	11.000	12.000	30.000	-	10.000
Uréia (mg/dl)	-	24,0	-	-	14,0	-
Creatinina (mg/dl)	-	0,9	0,86	0,76	0,95	-
Sódio (mEq/L)	-	135,0	140,0	138,4	-	-
Potássio (mEq/L)	-	4,2	4,21	3,07	3,49	-
Bilirrubina Total (mg/dl)	0,3	-	-	-	-	-
Bilirrubina Indireta (mg/dl)	0,1	-	-	-	-	-
DHL(U/L)	514	-	-	-	-	-
Ácido úrico (mg/dl)	2,0	-	-	-	-	-
TAP (%)	72	-	-	-	-	-
Fibrinogênio (mg/dl)	388	-	-	-	-	-
HBsAg/Anti HBc	Não reagentes	-	-	-	-	-
Anti HCV	Não reagente	-	-	-	-	-
Teste Rápido HIV	Não reagente	-	-	-	-	-

devidamente informado e esclarecido pelo pesquisador Yulmar Belémio Filho sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido o sigilo das informações e que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve à qualquer penalidade ou interrupção de meu acompanhamento/ assistência/tratamento.

Local e data Yulmar Filho 21/11/2011

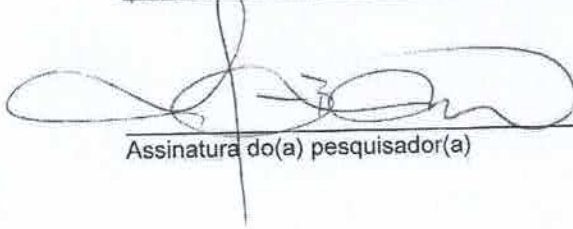
Nome: Eva Maria Neves

RG: 655.987 - R.S

Endereço: Rua São Gabriel nº 120 - Bairro São Pedro
Wax Peleto - Cidade Victoria

Assinatura do sujeito ou responsável:

Eva Maria Neves



Data 21/11/2011

Assinatura do(a) pesquisador(a)

PROJETO DE PESQUISA

Título: O Estudo da instabilidade genética nas leucemias agudas

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 06285612.5.0000.5065

Pesquisador: Volmar Belisario Filho

Instituição: Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória - EMESCAM

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Número do Parecer: 84412

Data da Relatoria: 28/08/2012

Apresentação do Projeto:

O pesquisador, junto a um grupo de alunos pretendem relatar um caso de síndrome de Down e Leucemia.

Objetivo da Pesquisa:

Descrever os achados clínicos e laboratoriais de uma paciente transferida do hospital Santa Casa para o hospital Evangélico.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Sem riscos, pois é retrospectivo.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A revisão bibliográfica está bem feita, no entanto, sugerimos, em tempo, uma revisão dos parágrafos 2, 5, 6 da primeira página e parágrafo 2 da 3ª página, de forma a corrigir aspectos da edição do projeto, o que contribuirá para a clareza do mesmo. Reforçamos ainda a necessidade de rever o conteúdo do 6º parágrafo, pois não verificamos na literatura a ocorrência de descrição de S. de Down por mosaicismos e fenótipo normal, mas sim leve a moderado, também denominado de "borderline".

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

adequados

Recomendações:

Recomendamos a aprovação

Recomendamos ajustar o título ao objetivo proposto que é realizar descrição clínica de uma paciente, bem como rever a hipótese apresentada.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Recomendamos a aprovação

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: EMESCAM, Av.N.S.da Penha 2190 Prédio da Fisio.

Bairro: Bairro Santa Luzia

CEP: 29.045-402

UF: ES **Município:** VITÓRIA

Telefone: (27)3334-3586

Fax: (27)3334-3586

E-mail: comite.etica@emescam.br

ESCOLA SUPERIOR DE
CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE
MISERICÓRDIA DE VITÓRIA -



Necessita Apreciação da CONEP:

Não

VITORIA, 29 de Agosto de 2012

Assinado por:
Elisardo Corral Vasquez

Endereço: EMESCAM, Av.N.S.da Penha 2190 Prédio da Fisiote.

Bairro: Bairro Santa Luzia

CEP: 29.045-402

UF: ES

Município: VITORIA

Telefone: (27)3334-3586

Fax: (27)3334-3586

E-mail: comite.etica@emescam.br