

ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS DE INDIVÍDUOS PORTADORES DA SÍNDROME DE DOWN

CASSIANO TRAMONTINA CORRÊA¹
JOSÉ EDSON PAZ DA SILVA²

1. Farmacêutico-Bioquímico, especialista em Hematologia e Hemoterapia, Universidade de Passo Fundo - UPF, 99001-970, Passo Fundo, RS.
2. Professor Doutor, Programa de Pós-Graduação em Hematologia e Hemoterapia do Curso de Farmácia, Universidade de Passo Fundo - UPF, 99001-970, Passo Fundo, RS.

Autor responsável: C.T. Corrêa. E-Mail: cassianotc@yahoo.com.br

INTRODUÇÃO

A atenção dispensada ao indivíduo com Síndrome de Down pode influenciar diretamente na sua qualidade de vida, uma vez que questões bioquímicas, hematológicas, hormonais e imunológicas desempenham importante papel para o aumento da longevidade dos indivíduos possuidores dessa patologia. É necessária a elucidação de aspectos hematológicos que comprometem a qualidade de vida destes indivíduos; para tanto, realizou-se pesquisa bibliográfica acerca do estado da arte das referidas questões, uma vez que uma fundamentação teórica se torna indispensável para o embasamento e compreensão do assunto em análise.

1.1 Histórico

A denominação Síndrome de Down (doravante SD) remonta às pesquisas realizadas, já em 1866, por John Langdon Down, médico inglês, o qual descreveu as características observadas de um grupo de indivíduos com comprometimento intelectual, denominados, naquela época, de mongolóides. No âmbito da citogenética, notável avanço se deu, em 1959, quando Jerome Lejèune, médico francês, identificou um pequeno cromossomo extra nas células daqueles indivíduos, denominando-o de trissomia do cromossomo 21.

Normalmente o ser humano tem 46 cromossomos, 23 originados do pai e 23 da mãe; o indivíduo com SD, porém, tem no total 47 cromossomos, estando seu cromossomo extra unido ao par 21. Diante da temática proposta (BORGES & ROBINSON, 2001), a trissomia 21 é uma alteração cromossômica numérica, uma vez que o indivíduo diplóide possui um cromossomo a mais, além do par habitual. Devido a esta mudança cromossômica, desenvolvem-se diversas anormalidades, de leves a acentuadas, de grande importância no desempenho do organismo. A incidência

da SD é de um para cada 660 recém-nascidos, fazendo com que esta malformação seja uma das mais frequentes no ser humano (MOTTA, 2000).

Segundo SADLER, 2001, as anormalidades numéricas dos cromossomos, ocasionalmente a não-disjunção destes, ocorrem durante a mitose de uma célula embrionária. Nas primeiras divisões celulares podem ser produzidos, basicamente, três tipos de desenvolvimento cromossômico:

a) Trissomia Simples: divisão que provoca a não-disjunção do cromossomo de número 21, ocorrendo em 96% dos casos;

b) Mosaïcismo: divisão que se caracteriza por algumas células possuírem um número anormal de 47 cromossomos, ao mesmo tempo em que são formadas também células normais, com 46 cromossomos, em 2% dos casos, podendo apresentar características de uma determinada síndrome;

c) Translocação: divisão comum a 3% dos casos, em que o indivíduo apresenta os 46 cromossomos, tendo na divisão celular, o cromossomo 21 um extra, ocorrendo junção entre dois cromossomos sem a perda de material genético. Neste caso, os indivíduos são praticamente normais, havendo sinal característico da síndrome devido à perda de parte do cromossomo, causando um fenótipo alterado.

Tanto a idade paterna, como a materna têm influência no risco de desenvolvimento de criança com SD. Estatísticas comprovam: idade paterna igual ou superior a 55 anos tem a probabilidade de gerar um filho com esta anormalidade em 5% dos casos; ressalta-se, porém, 95% das ocorrências de síndrome de Down são de origem materna (NAKADONARI & SOARES, 2006).

Quando um casal é formado por um dos indivíduos com a trissomia 21 livre e, o outro, sem o distúrbio, há 50% de chances de filhos sem trissomia 21. Quando ambos têm a Síndrome, a possibilidade de progênie normal é reduzida para 25%; nesse caso, o risco de abortos aumenta pela produção de conceptos com tetrassomia 21, condição incompatível com a vida (MOREIRA & GUSMAO, 2000).

1.2 Generalidades Clínicas

A trissomia 21 acarreta anormalidades no sistema nervoso central, craniofaciais, em olhos, orelhas, dentes, pescoço, mãos, pés, pelve, coração, pele, cabelos e órgãos genitais, cujos aspectos e manifestações clínicas são variáveis. Além destas, outras mais raras podem estar presentes, tais como: convulsões, estrabismo, nistagmo, queratocono, catarata, esterno, tórax, fistula traqueo-esofágica, atresia do duodeno, tetralogia de Fallot, vértebras da coluna lombar, sindactilia, distúrbios da tireóide.

No sistema cardíaco, 40% das crianças são afetadas (MUSTACCHI & PERES, 2000). O defeito no canal atrio-ventricular, comunicação interventricular, interatrial tipo fossa oval, tetralogia de Fallot são freqüentes. Associado à trissomia 21, também merece atenção um defeito septal ventricular que não é encontrado vinculado a outras alterações cromossômicas.

1.3 Síndrome de Down e o sistema hematopoiético

O portador da trissomia também pode apresentar distúrbios em sua função hematológica, aumentando a incidência de infecções respiratórias e leucemias, que resultam em aumento da morbimortalidade da doença (SMITH, 1989).

Na desordem mieloproliferativa, já em 1951, Willian Dameshek classificou Policitemia vera, trombocitose e mielofibrose primária como perturbações mieloproliferativas patogênicas. Em 2005, mutações somáticas nos receptores tirosina quinase foram identificadas em alguns pacientes com Policitemia vera e em alguns casos de trombocitose e mielofibrose. O diagnóstico patogênético torna-se fundamental para futuras descobertas e curas relativas a esta alteração cromossômica (LEVINE & GILLILAND, 2008).

As pessoas com SD podem apresentar alteração no sistema hematopoiético, entre elas as mais específicas são: a mielodisplasia transitória na infância, a macrocitose eritrocitária em 65% das crianças com Down (MUSTACCHI & PERES, 2000), e o aumento da suscetibilidade à leucemia (ELIAS, 2008).

Dentro da avaliação de fatores associados a infecções recorrentes dos pacientes com SD, pneumonia, otites, amidalites, sinusites, rinofaringites estão associadas como as principais infecções de repetição e na parte imunológica além de baixa resposta proliferativa de linfócitos, teve neutropenia transitória (RIBEIRO et al., 2003).

1.3.1 Leucograma

Na linhagem granulocítica em torno de 50% das crianças com SD apresentam propensão a adquirir infecções virais e bacterianas, predispondo uma maior freqüência de infecções, particularmente respiratórias.

Resultado freqüente nos hemogramas, a citopenia, com a presença de neutropenia (<1000/mm³) e plaquetopenias (< 100.000/mm³) requer uma avaliação da medula óssea, por ocorrência destas neutropenias aliadas ao estresse de infecções. A monocitose pode ser freqüente por causa de infecções e doenças imunes, diferenciadas nas leucemias mieloproliferativas juvenil e na forma transitória associada à SD por uma avaliação morfológica no sangue periférico e MO (LOPES et al., 2006).

1.3.2 Eritrograma

Estudos apontam que a deficiência do ácido fólico antes e durante a gestação, bem como nas dietas destes indivíduos, pode acarretar mutações genéticas no gene do metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR), resultando numa hipometilação do DNA que, juntamente com o metabolismo anormal do folato, cria um fator de risco materno para desenvolver feto com a SD (GRILLO et al., 2002).

Em ocorrências como hipotireoidismo, doenças hepáticas crônicas, displasias medulares, toxicidade por anticonvulsivantes e hiperhidratação celular, deficiência de ácido fólico, vitamina B12 e anemias hemolíticas, são encontradas alterações macrocíticas, que se observam em 65% das crianças com SD (ELIAS, 2008). É usualmente encontrada na SD macrocitose com volume corpuscular médio (VCM) entre 95 e 106 fentolitros (FAILACE, 2003).

Na presença de cardiopatias ou de problemas respiratórios na SD, pode haver um estímulo da eritropoiese, resultando numa policitemia. Encontra-se em pneumopatias como: infiltrados, embolias, doenças obstrutivas até mesmo hipoventilação e nas cardiopatias congênitas com alterações nos vasos com transposição dos grandes vasos, canal arterial, tetralogia de Fallot. Nestes casos, quando possível, correções cirúrgicas podem melhorar a eritrocitose.

Eritroblastose fetal: conhecida como doença hemolítica do recém-nascido, é causada pela incompatibilidade sanguínea do Fator RH entre o sangue materno e o sangue do bebê. Pode causar a morte do feto durante a gestação ou depois do nascimento. Outras conseqüências da doença podem ser deficiência mental, surdez, paralisia cerebral e icterícia, causada pelo excesso de bilirrubina no sangue e caracterizada pela cor amarelada da pele.

1.3.3 Plaquetograma

Trombocitopenia acontece em casos como: infecções virais congênitas, doenças congênitas da medula óssea, tais como: hipoplasia megacariocítica, síndrome da trombocitopenia e ausência de radio, aplasia, anemia de Fanconi, além de ser relacionada com leucemia. Em desordem transitória mieloproliferativa pode associar freqüentemente trombocitose.

O acompanhamento clínico na SD é indispensável nos primeiros anos de vida. A diminuição do número de plaquetas, deve ser investigada por ser um dos primeiros sinais de leucemia (ELIAS, 2008).

1.3.4 Hematopoiese e estresse oxidativo

O indivíduo com SD tem aumento da atividade da enzima Superóxido Desmutase (SOD1) podendo desenvolver estresse oxidativo endógeno. Isso criaria um quadro de agressão no metabolismo celular causando danos. Identificando como marcador biológico das agressões tóxicas e oxidantes em vários órgãos e sistemas, pelo desequilíbrio genético-bioquímico, o SOD1 é um indicador sensível no nível de estresse oxidativo que no transporte de gases fica suscetível a oxidação pelo oxigênio e radicais livres (SILVA et al., 2003). O aumento desta suscetibilidade está relacionado à diminuição do potencial bactericida e ao aumento da atividade da enzima SOD1 (ELIAS, 2008).

De acordo com recente descoberta sobre os mecanismos da leucinogênese mielóide na SD, o GATA-1, que é o membro fundador que regula o crescimento e maturação de diversos tecidos, atua principalmente nas células hematopoiéticas envolvendo principalmente os eritrócitos, megacariócitos, eosinófilos e mastócitos. Mutações desenvolvidas no GATA-1 foram detectadas em evento inicial na SD, em doentes com leucemia megacarioblástica e com leucemia transitória, confirmando o importante papel nas hematopoieses normais e malignas (GURBUXANI et al., 2003).

A glutationa oxidase é elevada no indivíduo com trissomia 21; assim como em pacientes com doença de Alzheimer, as enzimas eritrocitárias estão envolvidas com radicais superóxidos e peróxidos de hidrogênio, podendo gerar danos e envelhecimento celular, além das doenças degenerativas. As alterações relacionadas com a elevação no consumo de oxigênio envolvem a ligação com a SD e doença de Alzheimer e com aumento da peroxidação lipídica descritas em cérebros de fetos com SD, apresentam sensibilidade ao citostático metrotexato (MUSTACCHI & PERES, 2000).

1.4 Neoplasias e leucemias

Algumas anormalidades genéticas apresentam uma maior probabilidade para o desenvolvimento de leucemia e neoplasias, que incluem: Síndrome de Down, Síndrome de Bloom, Síndrome de Klinefelter e Síndrome de Noonan.

O indivíduo com SD tem problemas hematológicos por desordem congênita que afeta 1/1000 recém-nascidos. Anormalidades sangüíneas podem se manifestar em qualquer idade, havendo o risco de desenvolver LLA na faixa etária de 5 a 30 anos e o risco de acometer LMA em crianças menores de 5 anos, além de predisposição de leucemia transitória neonatal (WEBB et al., 2007).

A leucemia é uma neoplasia do tecido hematopoiético e apresenta certa predisposição genética, genes leucemogênicos, que ao ocorrer uma evolução clínica, pode apresentar quatro grandes grupos de leucemias: a leucemia mielóide aguda (LMA), leucemia mielóide crônica (LMC), leucemia linfocítica aguda (LLA) e leucemia linfocítica crônica (LLC), sendo a LMA a mais freqüente. Nas hemopatias malignas congênitas, as leucemias são raras, com exceção da LMA na SD que, em alguns pacientes, são limitadas, curando espontaneamente (FAILACE, 2003).

A incidência de leucemia na SD é uma anormalidade não muito rara. A incidência de leucemia em pessoas com SD é de cerca de um para cada 95 casos, ou seja, de quase 1%. Isso faz com que a incidência média de leucemia seja 20 vezes maior no indivíduo com trissomia 21 do que na população em geral (MOTTA, 2000).

No estudo cromossômico do sangue periférico com diferentes tipos de leucemia, crianças e adolescentes com SD apresentam, em comparação com a população em geral, seis vezes mais chances de desenvolver câncer, principalmente neoplasias hematopoiéticas com 20 vezes mais propensão (FETT-CONTE et al., 2000), incidência de 10 a 30 vezes maior de leucemia (SANT'ANNA et al., 2002). A predisposição de desenvolvimento de leucemias agudas é de 10 a 20 vezes maior (ELIAS 2008).

Três tipos de leucemia foram descritos em crianças com SD, a LMA, LLA e desordem mieloproliferativa transitória. Devido ao fato de, com o passar dos anos, ter sido omitida por pais e médicos dados sobre a leucemia nestas crianças com SD, dificultou-se o desenvolvimento de estratégias terapêuticas, mas hoje a situação é mais transparente, havendo maior esforço nas investigações, voltadas à identificação precoce para benefício na terapia (SMITH, 2005). Aproximadamente em 2% de crianças e RN acontece desordem mieloproliferativa transitória e um aumento no desenvolvimento de LMA e LLA (TAUB, 2004).

A reação leucemóide pode ser confundida com a leucemia. Não pode ser descrita reação leucemóide na mielo-posee anormal transitória de recém-nascido com SD por se tratar de uma reação neoplásica, sendo considerada uma leucemia com remissão espontânea. As reações leucemóides podem ser mielóides ou linfóides, podendo ocorrer leucemia neonatal. A remissão ocorre em poucas semanas e a LMA desenvolve-se em bebês afetados com um a dois anos de idade (BAIN, 2002).

1.4.1 Mielopose transitória da SD

A LMA de maior incidência, geralmente do subtipo M7, manifesta-se após o primeiro ano de vida. Esta leucemia é caracterizada pelo envolvimento da linhagem plaquetária, a qual, comparada com a população em geral, apresenta elevado potencial de remissão. A SD apresen-

ta uma frequência 400 vezes maior do desenvolvimento desta leucemia megacarioblástica quando comparada com crianças normais. Por outro lado, o potencial de curabilidade da leucemia na SD é igualmente superior ao da população normal (ZAGO et al., 2004).

Nos primeiros dias de vida podem desenvolver-se alterações mieloproliferativas transitórias ou mielopoese anormal transitória com regressão nos três meses de evolução; LMA frequentemente ocorre após o primeiro ano de vida e implica tratamento quimioterápico. As chances de desenvolver leucemia aguda são de 20 a 30% nas crianças que tiveram a doença mieloproliferativa. Essas alterações cariotípicas adicionais podem ser a causa de recaída da doença, com a possibilidade de ocorrerem outras situações hematológicas antes do processo leucêmico. As crianças, clinicamente diagnosticadas, devido à patologia, exibem plaquetopenia, hepatomegalia e sangramentos, podendo evoluir para alterações pancreáticas e até mesmo fibrose hepática (ELIAS, 2008).

O RN com SD tem alta incidência de leucemia com remissão espontânea, descrita com maior relevância no mosaicismos da Trissomia 2, desenvolvimento posterior de leucemia megacarioblástica aguda e morte precoce. A morte precoce envolve vários fatores, entre eles, um maior número leucocitário no momento de diagnóstico, alterações em enzimas hepáticas, bilirrubinas, correlacionadas com cariótipo, além de anormalidades da trissomia 21 (MASSEY et al., 2006). Aproximadamente 10% dos RN com SD apresentam leucemia transitória, embora na maioria dos casos ocorra a cura espontânea, morte precoce e leucemia mielóide podem ocorrer (CREUTZIG et al., 2008). Podem apresentar proliferação transitória de células imaturas no sangue periférico com leucometria alterada, de possível confusão com LMA; a mesma pode regredir espontaneamente em um período de quatro a oito semanas em até 90% de pacientes sobreviventes. Ocorrem, ainda, focos de anormalidades funcionais hepáticas e respiratórias, anemias e problemas infecciosos que podem provocar o óbito (SANT'ANNA et al., 2002).

Crianças com SD, em ensaios pediátricos na LMA, têm melhor desfecho em comparação com crianças cromossomicamente normais (LANGE et al., 1998).

A LLA acontece em ambos os sexos com SD, inicialmente com plaquetopenia. Pacientes com Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) L1 e L2 podem ser observados em 3% dos casos de SD (FETT-CONTE et al., 2000).

MATERIAL E METODOS

Para a realização desta pesquisa, optou-se pela metodologia de caráter bibliográfico, pois a fundamentação teórica se torna indispensável para o embasamento e com-

preensão do assunto que será pesquisado através da leitura e análise de textos científicos, inclusive em textos eletrônicos (e-book) e periódicos, os quais caracterizarão a execução do próprio trabalho nas alterações mieloproliferativas.

Portanto, sendo esta uma pesquisa bibliográfica, torna-se dispensável referenciar questões éticas, uma vez que não se trata de uma pesquisa que envolva entrevistas, amostragem e contatos que exigiriam a observação legal do que consta na resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde. Mesmo assim, não podem ser desconsideradas integralmente as questões éticas que envolvem tal pesquisa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Percebe-se que as alterações hematológicas estão muitas vezes relacionadas com a fisiologia anormal provocada pela mudança genética. Para obter uma maior expectativa e, conseqüentemente melhor qualidade de vida, além de cirurgias corretivas e medicamentos para tratamentos de malformações fisiológicas, o acompanhamento clínico ajuda a minimizar certas patologias apresentadas devido à modificação genética e a questão profilática, fundamental para evitar doenças futuras.

As atividades físicas, as oportunidades de descoberta de potencialidades, a prática de esportes e o desenvolvimento de atividades que exijam a plasticidade cerebral contribuirão ainda mais para esta expectativa de prolongamento da vida desse indivíduo, o qual precisará fortalecer constantemente os seus aspectos emocional, social e afetivo.

Dentro das formas de adquirir uma melhor qualidade de vida, sugere-se a necessidade de observar, analisar e, se possível, evitar novas alterações hematológicas relacionadas muitas vezes com a fisiologia e vinculadas com a modificação genética.

Obter um acompanhamento clínico freqüente, realizando hemogramas, principalmente nos primeiros anos de vida, juntamente com sinais e sintomas clínicos relacionados com anemias, sangramentos, aumento de órgãos como fígado, baço, ou outras alterações fisiológicas nos indivíduos com SD torna-se indispensável. Assim, fica claro que a realização periódica de exames laboratoriais pode controlar ou minimizar patologias que comprometam a expectativa de vida do indivíduo portador de SD.

Portanto, pretende-se aqui não esgotar resultados a respeito das causas e conseqüências relacionadas à expectativa de vida do indivíduo com trissomia 21, mas tão-somente oportunizar mais um espaço de reflexão e discussão a respeito do assunto que se torna merecedor de novos olhares clínicos e pesquisas não só qualitativas como também quantitativas, que venham a somar futuros estudos a respeito das alterações hematológicas que influenciam a qualidade de vida desses indivíduos.

CONCLUSÕES

Conclui-se que a necessidade de um acompanhamento clínico desde a gestação é de fundamental importância para o desempenho e desenvolvimento do indivíduo com SD. Atividades laborais para estimulação tanto física como mental, juntamente com um ótimo acompanhamento médico, exames laboratoriais, correções cirúrgicas e medicamentosas, ajudam na diminuição de problemas patológicos e um aumento na qualidade e expectativa de vida.

AGRADECIMENTOS

Meu muito obrigado as pessoas envolvidas direta e indiretamente para o desenvolvimento deste trabalho, em especial, ao Prof^o. Ms. Coord. do Curso de Especialização em Hematologia e Hemoterapia, Luciano de Oliveira Siqueira, um grande incentivador; ao Prof^o. Dr. José Édson Paz da Silva, pela sua dedicação e paciência, à irmã Prof^a. Ms. Carina Tramontina Corrêa e à Prof^a Ana Paula Bilibio pela compreensão, colaboração e ajuda na elaboração do trabalho.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BAIN, B. J. Células Sanguíneas: um guia prático. 3^a ed. São Paulo: Artmed, 2002.
- BORGES-OSORIO, M. R., ROBINSON, W. M.. Genética Humana. 2 ed. Porto Alegre: Artmed, 2001.
- CREUTZIG, U. et al.. Treatment and prognostic impact of transient leukemia in neonates with Down syndrome. *Blood*. v. 111, p. 2991 – 2998, 2008.
- ELIAS, C. T. V. Alterações Hematológicas na Síndrome de Down. Disponível em [http://www.meiregomes.med.br/down_artigo=110], acesso em 20/07/2008.
- FAILACE, R. Hemograma: Manual de interpretação. 4ed. Porto Alegre: Artmed, 2003.
- FETT-CONTE, A. C. et al. Estudo cromossômico no sangue periférico de pacientes com diferentes tipos de leucemia do Hospital de Base, São José do Rio Preto – SP. *Rev. Hemat. e Hemot.* v.22, n.3, p.374-386, 2000.
- GRILLO, L. B. N. et al. Mutação no gene da metileno-tetra-hidrofolato redutase e síndrome de Down. *Cad. Saúde Pública*. vl18, n.6, 2002.
- GURBUXANI, S. et al.. Recent Insights into the mechanisms of myeloid leukemogenesis in Down syndrome. *Blood*. v.103, p. 399 – 406, 2003.

- LANGE, B. J. et al. Distinctive Demography, Biology, and Outcome of Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome in Children With Down Syndrome: Children's Cancer Group Studies 2861 and 2891. *Blood*. v. 91, p. 608 – 615, 1998.
- LEVINE R. L; GILLILAND D. G.. Myeloproliferative disorders. *Blood*. v. 112, p. 2190 – 2198, 2008.
- LOPES, Luiz F. et al. Síndrome mielodisplásica na infância. *Rev. Bras. Hemat. e Hemot.* v. 28. n. 3. P. 226-237. 2006.
- MASSEY, G. V.; et al. A prospective study of the natural history of transient leukemia (TL) in neonates with Down syndrome (DS): Children's Oncology Group (COG) study POG-9481. *Blood*. v. 107, p. 4606 – 4613, 2006.
- MOREIRA L. M. A; GUSMAO, F. AF. Aspectos genéticos e sociais da sexualidade em pessoas com síndrome de Down. *Ver. Brás. Psiquiatria*. v. 124, n.2, p.94-9, 2000.
- MOTTA, P. A.. Genética humana: aplicada a psicologia e toda a área biomédica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.
- MUSTACCHI, Z; PERES, S.. Genética baseada em evidências: síndrome e heranças. São Paulo: CID, 2000.
- NAKADONARI, E.K; SOARES, A. A; Síndrome de Down: considerações gerais sobre a influência da idade materna avançada. *Arq Mudi*, v. 10, n.2, p.5-9, 2006.
- RIBEIRO, L. M. A. et al. Avaliação dos fatores associados a infecções recorrentes e/ou graves em pacientes com síndrome de Down. *Jornal de Pediatria*. v. 79. n. 2, 2003.
- SADLER, T. W. Langman: embriologia médica. 8 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.
- SANT'ANNA, A. L. et al. Síndrome Mieloproliferativa Transitória associada à trissomia do 21 e fibrose hepática. *Rev. Bras. Hemat. Hemot.* v.124, n.1. p. 45 – 49, 2002.
- SILVA, R. H. A.; MORAES, T. P.; MORAES, G.. Implicações do estresse oxidativo sobre o metabolismo eritrocitário de pessoas com Síndrome de Down. *Rev. Bras. Hematolog. Hemoter.* v. 125, n.4, 2003.
- SMITH, D. W.. Síndromes de malformações congênitas: aspectos genéticos, embriológicos e clínicos. 3 ed. São Paulo: Manole, 1989.
- SMITH, O. F.. All in children with Down syndrome. *Blood*. v. 106, p. 4018, 2005.
- TAUB, J. W.. Down syndrome and leukemia – it's in the cards. *Blood*. v. 103, p. 2434, 2004.
- WEBB, A. et al. Haematology of Down syndrome. *Archives of Disease in Childhood – Fetal and Neonatal Edition*. v. 92, p. 503 – 507, 2007.
- ZAGO, M. A. et al. Hematologia: fundamentos e prática. São Paulo: Atheneu, 2004.