Revista Eletrônica
Acervo Saúde
Electronic Journal Collection Health ISSN 2178-2091

Preditores de mortalidade precoce na mielopoiese anormal transitória associada à síndrome de Down

Predictors of early mortality in Down syndrome-associated transient abnormal myelopoiesis

Predictores de mortalidad precoz en la mielopoyesis anormal transitoria asociada al síndrome de Down

Kálytha Letícia Santos Silva[1], Maria Karolina Santos Silva[2], Raiana Pereira Faust[1].

RESUMO

Objetivo: Identificar os fatores clínicos e laboratoriais associados à mortalidade precoce em recém-nascidos e lactentes com mielopoiese anormal transitória relacionada à síndrome de Down. **Revisão bibliográfica:** A doença apresenta regressão espontânea na maioria dos casos, mas um subgrupo evolui com comprometimento hepático, cardiopulmonar e falência orgânica. Prematuridade, baixo peso, hiperleucocitose, ascite, hidropisia e diátese hemorrágica foram associados à evolução desfavorável em coortes observacionais. Bilirrubina direta crescente, hipoalbuminemia e coagulopatia merecem avaliação seriada, pois a deterioração hepática pode persistir apesar da redução dos blastos. Ventilação mecânica, drogas vasoativas e óxido nítrico inalatório refletem frequentemente doença grave estabelecida, não preditores basais equivalentes. Citocinas, quimiocinas e ácido hialurônico são biomarcadores promissores, porém ainda insuficientemente validados. A citarabina em baixa dose pode beneficiar pacientes sintomáticos graves, sem prevenção comprovada da leucemia mieloide posterior. **Considerações finais:** A mortalidade precoce é multifatorial. A integração temporal dos achados clínicos e laboratoriais pode favorecer o reconhecimento de maior risco, embora as evidências permaneçam limitadas por estudos pequenos e heterogêneos.

Palavras-chave: Síndrome de Down, Transtornos mieloproliferativos, Mortalidade infantil, Prognóstico, Revisão narrativa.

ABSTRACT

Objective: To identify clinical and laboratory factors associated with early mortality in neonates and infants with Down syndrome-associated transient abnormal myelopoiesis. **Bibliographic review:** Most cases resolve spontaneously, but some patients develop hepatic and cardiopulmonary involvement and organ failure. Prematurity, low birth weight, hyperleukocytosis, ascites, hydrops, and bleeding manifestations have been associated with adverse outcomes in observational cohorts. Rising direct bilirubin, hypoalbuminemia, and coagulopathy warrant serial assessment because hepatic deterioration may continue despite decreasing blast

[1] Programa de Residência Médica em Pediatria, Hospital de Base Dr. Ary Pinheiro, Porto Velho – RO.
[2] Afya Centro Universitário São Lucas, Porto Velho – RO.

SUBMETIDO EM: 10/2026 | **ACEITO EM: 10/2026** | **PUBLICADO EM: 10/2026**

counts. Mechanical ventilation, vasoactive support, and inhaled nitric oxide often reflect established severe disease rather than equivalent baseline predictors. Cytokines, chemokines, and hyaluronic acid are promising biomarkers but remain insufficiently validated. Low-dose cytarabine may benefit severely symptomatic patients, although prevention of later myeloid leukemia has not been demonstrated. **Final considerations:** Early mortality has a multifactorial basis. Integrating clinical findings and laboratory trends over time may improve recognition of higher-risk infants, while interpretation is constrained by small heterogeneous studies and limited external validation.

Keywords: Down syndrome, Myeloproliferative disorders, Infant mortality, Prognosis, Narrative review.

RESUMEN

Objetivo: Identificar los factores clínicos y de laboratorio asociados con la mortalidad precoz en recién nacidos y lactantes con mielopoyesis anormal transitoria relacionada con el síndrome de Down. **Revisión bibliográfica:** La mayoría de los casos presenta regresión espontánea, pero algunos pacientes desarrollan compromiso hepático, cardiopulmonar e insuficiencia orgánica. La prematuridad, el bajo peso, la hiperleucocitosis, la ascitis, la hidropesía y las manifestaciones hemorrágicas se han asociado con evolución desfavorable en cohortes observacionales. El aumento de la bilirrubina directa, la hipoalbuminemia y la coagulopatía requieren evaluación seriada, ya que el deterioro hepático puede continuar pese a la disminución de los blastos. La ventilación mecánica, el soporte vasoactivo y el óxido nítrico inhalado suelen reflejar enfermedad grave establecida, más que predictores iniciales equivalentes. Las citocinas, quimiocinas y el ácido hialurónico son biomarcadores prometedores, todavía insuficientemente validados. La citarabina en dosis bajas puede beneficiar a pacientes graves, sin prevención demostrada de leucemia mieloide posterior. **Consideraciones finales:** La mortalidad precoz es multifactorial. La integración temporal de datos clínicos y analíticos puede favorecer el reconocimiento del riesgo, aunque las evidencias disponibles proceden de estudios pequeños y heterogéneos.

Palabras clave: Síndrome de Down, Trastornos mieloproliferativos, Mortalidad infantil, Pronóstico, Revisión narrativa.

INTRODUÇÃO

A síndrome de Down, decorrente da trissomia do cromossomo 21, associa-se a alterações particulares da hematopoiese fetal. Entre elas, destaca-se a mielopoiese anormal transitória (MAT), também denominada leucemia transitória ou transtorno mieloproliferativo transitório. Caracteriza-se pela expansão clonal de precursores mieloides, predominantemente megacarioblásticos, relacionada à trissomia 21 e a variantes somáticas do gene GATA1, com produção de uma isoforma truncada da proteína GATA1. A doença clinicamente manifesta é descrita em aproximadamente 5% a 10% dos recém-nascidos com síndrome de Down, embora clones GATA1-mutados possam existir sem manifestações exuberantes (KANEZAKI R, et al., 2010; ROBERTS I e IZRAELI S, 2014; BHATNAGAR N, et al., 2016).

A maioria dos pacientes apresenta regressão espontânea dos blastos; entretanto, o termo “transitória” não elimina o risco de morte nos primeiros meses. O espectro inclui hiperleucocitose, hepatoesplenomegalia, ascite, hidropisia, coagulopatia, colestase, hipertensão pulmonar e disfunção de múltiplos órgãos. A mortalidade global não corresponde necessariamente à mortalidade atribuível à MAT, pois cardiopatias congênitas, prematuridade e outras condições associadas à trissomia 21 também interferem na evolução (MASSEY GV, et al., 2006; GAMIS AS, et al., 2011).

Coortes históricas identificaram prematuridade, leucocitose, ascite, diátese hemorrágica e disfunção hepática como fatores associados ao desfecho desfavorável. Investigações recentes acrescentaram a albumina sérica, a trajetória da bilirrubina direta e a necessidade de suporte cardiopulmonar, além de biomarcadores ainda experimentais. Entretanto, resultados obtidos ao diagnóstico, alterações que surgem

durante a evolução e intervenções empregadas nos casos críticos representam momentos diferentes da doença. O objetivo desta revisão narrativa é identificar e discutir criticamente os fatores clínicos e laboratoriais associados à mortalidade precoce na MAT relacionada à síndrome de Down, distinguindo possíveis preditores iniciais de marcadores de gravidade já estabelecida (KLUSMANN JH, et al., 2008; HAWAKA H, et al., 2023; CHALIA M, et al., 2024).

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Bases biológicas da MAT e relação entre trissomia 21 e GATA1

A predisposição hematológica da trissomia 21 envolve alterações do desenvolvimento fetal que favorecem a expansão de progenitores megacariocíticos e eritroides. Nesse contexto, variantes somáticas de GATA1 interrompem a produção da forma integral do fator de transcrição e promovem a expressão de GATA1s, proteína mais curta com atividade reguladora alterada. A combinação entre o ambiente hematopoiético fetal e essas alterações permite o crescimento de uma população blástica que, em muitos casos, desaparece à medida que se modifica o nicho hematopoiético após o nascimento (ROBERTS I e IZRAELI S, 2014; MIYAUCHI J, 2024).

A presença de blastos circulantes, isoladamente, não resume a biologia da MAT. A expressão clínica depende de aspectos clonais, da imaturidade orgânica e da interação das células proliferativas com o fígado fetal. O envolvimento hepático pode persistir ou progredir mesmo quando ocorre redução da contagem de blastos, evidenciando dissociação entre remissão hematológica e recuperação clínica. O reconhecimento de variantes GATA1 auxilia a confirmação diagnóstica, sobretudo nos quadros pouco expressivos; contudo, a disponibilidade e a sensibilidade do método molecular variam entre serviços e estudos, dificultando comparações diretas entre coortes (OROZCO-VELA M, et al., 2020; PARK MJ, et al., 2014).

Embora variantes de GATA1 sejam eventos iniciadores importantes, elas não determinam, isoladamente, quais crianças morrerão na fase neonatal ou desenvolverão posteriormente leucemia mieloide associada à síndrome de Down. Dessa forma, o prognóstico precoce precisa integrar os sinais de comprometimento orgânico, e não apenas características moleculares ou percentuais de blastos (KANEZAKI R, et al., 2010; YAMATO G, et al., 2021).

Fatores perinatais e hematológicos associados à evolução desfavorável

Prematuridade e baixo peso ao nascer aparecem repetidamente associados a desfechos graves. Além de possível associação com apresentações mais exuberantes da MAT, essas condições reduzem a reserva fisiológica e aumentam a vulnerabilidade a alterações respiratórias, hemodinâmicas e metabólicas.

Em uma série retrospectiva de 70 neonatos, Muramatsu H, et al. (2008) observaram mortalidade precoce de 22,9%; idade gestacional, leucócitos elevados e bilirrubina direta permaneceram associados à sobrevida na análise multivariada. A combinação de prematuridade e leucócitos ≥100 × 10^9/L identificou grupo com risco particularmente elevado naquela população, mas não deve ser transportada automaticamente para outras coortes.

A hiperleucocitose também foi associada à morte precoce por Klusmann JH, et al. (2008) e por estudos subsequentes. Entretanto, os limiares escolhidos diferem: alguns trabalhos utilizam 50 × 10^9/L para caracterizar doença suficientemente importante para intervenção, enquanto outros investigam contagens ≥100 × 10^9/L.

O número total de leucócitos é influenciado pelo momento da amostragem e por intervenções prévias; portanto, uma contagem isolada não permite inferir com segurança risco individual ou indicação citoredutora. A porcentagem de blastos, embora relevante para caracterização hematológica, tampouco apresenta desempenho prognóstico consistente quando analisada sem o estado clínico (MURAMATSU H, et al., 2008; CHALIA M, et al., 2024).

A interpretação do hemograma precisa levar em conta a fisiologia neonatal e a presença de outras alterações comuns na síndrome de Down. A anemia pode agravar instabilidade respiratória e comprometer a

oferta de oxigênio, enquanto a trombocitopenia pode ocorrer sem sangramento ativo e também se relacionar a processos concorrentes. Dessa maneira, hemoglobina, plaquetas e blastos devem ser comparados com exames anteriores, perfusão, necessidade de transfusão e sinais de hemorragia. Uma contagem inicialmente alarmante não implica, de maneira automática, deterioração irreversível; reciprocamente, redução dos blastos não exclui agravamento hepático tardio. Essa leitura integrada evita o uso inadequado de um único parâmetro hematológico como critério decisório absoluto (GAMIS AS, et al., 2011; PARK MJ, et al., 2014).

Trombocitopenia, manifestações hemorrágicas e alterações da coagulação ampliam a suspeita de doença clinicamente importante. A diátese hemorrágica figurou entre os fatores de risco das coortes históricas e pode indicar simultaneamente consumo de fatores, lesão hepática e repercussão sistêmica. Ascite e hidropisia, sobretudo quando presentes precocemente, requerem avaliação cuidadosa, pois podem expressar tanto comprometimento relacionado à MAT quanto cardiopatia ou outras condições neonatais. Em todos esses cenários, a associação observada não equivale à demonstração de causalidade independente (AL-KASIM F, et al., 2002; KLUSMANN JH, et al., 2008; GAMIS AS, et al., 2011).

Comprometimento hepático e importância da avaliação seriada

O comprometimento hepático constitui um dos eixos clínicos mais consistentes da literatura sobre mortalidade relacionada à MAT. Hepatomegalia, colestase, ascite, edema e distúrbios de coagulação podem acompanhar infiltração e lesão hepática, incluindo processos de fibrose descritos em estudos histopatológicos. A gravidade do quadro não se traduz necessariamente pela intensidade da hiperleucocitose, e algumas crianças evoluem com deterioração hepática apesar de melhora dos índices hematológicos. Essa dissociação justifica seguimento clínico e laboratorial mesmo durante aparente regressão dos blastos (PARK MJ, et al., 2014; MIYAUCHI J, 2024).

A bilirrubina direta possui relevância particular. Em estudo de 25 pacientes, Park MJ, et al. (2014) descreveram pico mediano da bilirrubina direta mais tardio que o dos leucócitos, sustentando a necessidade de vigilância prolongada da colestase. Já Hawaka H, et al. (2025) compararam retrospectivamente 12 pacientes com morte relacionada à MAT e 39 sobreviventes: a bilirrubina direta, inicialmente semelhante entre os grupos ao nascimento, passou a apresentar maior diferença após a primeira semana de vida. O ponto de corte proposto aos 14 dias apresentou bom desempenho naquela amostra, mas exige validação prospectiva em populações independentes antes de orientar decisões isoladas.

A albumina sérica acrescenta outra dimensão. Hawaka H, et al. (2023), em estudo retrospectivo de centro único envolvendo 12 óbitos relacionados à MAT e 31 sobreviventes, encontraram menores concentrações de albumina no grupo que morreu, com associação mantida após ajuste estatístico.

Embora um ponto de corte de 28 g/L tenha apresentado desempenho discriminatório naquela coorte, a hipoalbuminemia pode refletir disfunção de síntese hepática, resposta inflamatória, perdas ou diluição. Portanto, seu valor prognóstico deve ser interpretado junto à idade gestacional, ao balanço hídrico e aos demais achados clínicos.

Coagulopatia, piora do tempo de protrombina, ascite progressiva e edema sistêmico sugerem deterioração funcional mais avançada. Diferentemente da bilirrubina direta, que pode aumentar antes de manifestações clínicas dramáticas, sinais de falência sintética ou repercussão sistêmica podem surgir em etapas posteriores. O acompanhamento seriado de bilirrubinas, albumina, provas de coagulação, hemograma, peso e sinais de retenção hídrica permite reconhecer trajetórias desfavoráveis, mas não constitui escore validado nem substitui avaliação especializada (HAWAKA H, et al., 2023; HAWAKA H, et al., 2025).

A investigação de colestase em recém-nascidos com MAT não deve prescindir do diagnóstico diferencial habitual. Infecção, distúrbios metabólicos, nutrição parenteral prolongada, instabilidade circulatória e outras doenças hepatobiliares podem modificar a bilirrubina direta e o perfil de coagulação. A associação entre MAT e lesão hepática torna indispensável acompanhar a tendência dos exames, mas não autoriza atribuir automaticamente toda alteração ao processo mieloproliferativo.

Quando há piora progressiva, a avaliação deve considerar também ultrassonografia abdominal e condições clínicas concorrentes, conforme indicação individual. Essa abordagem reduz o risco de confundir associação temporal com mecanismo causal comprovado (PARK MJ, et al., 2014; TUNSTALL O, et al., 2018).

A comparação desses indicadores revela limitações importantes: valores absolutos e velocidades de progressão foram obtidos em populações pequenas, com diferentes momentos de coleta e tratamentos. Além disso, os dois estudos de Hawaka e colaboradores provêm do mesmo centro e de períodos parcialmente coincidentes, não representando validações externas independentes. Assim, a interpretação clínica mais prudente privilegia o conjunto e a tendência dos achados, sem estabelecer limiar universal para intervenção.

Repercussões cardiopulmonares e falência sistêmica

A MAT pode coexistir com hipertensão pulmonar, insuficiência respiratória, derrames cavitários e instabilidade hemodinâmica. Entretanto, a trissomia 21 também se associa a cardiopatias estruturais e maior suscetibilidade a alterações pulmonares, de modo que a contribuição específica da proliferação mieloide precisa ser analisada individualmente.

Uma deterioração cardiorrespiratória pode resultar de mecanismos simultâneos, como sobrecarga circulatória, anemia, inflamação, comprometimento hepático e malformações cardíacas (GAMIS AS, et al., 2011; TUNSTALL O, et al., 2018).

Em série de terapia intensiva neonatal com 21 pacientes, Chalia M, et al. (2024) observaram mortalidade de 28%. A necessidade de suporte inotrópico e o uso de óxido nítrico inalatório foram mais frequentes entre os pacientes com menor sobrevida, sendo interpretados como marcadores de maior gravidade clínica, e não como causas independentes de mortalidade.

Contudo, o pequeno número de pacientes, os intervalos de confiança amplos e a seleção de neonatos já internados em unidade de alta complexidade limitam a extrapolação para a população geral com MAT. O achado é clinicamente útil para reconhecer gravidade, não para sustentar que tais intervenções sejam causas independentes de morte.

Organomegalia com comprometimento cardiopulmonar também foi indicação frequente de intervenção na coorte do Children's Oncology Group. Nesse estudo, a mortalidade total superou a mortalidade diretamente atribuída à MAT, reforçando a necessidade de discriminar os desfechos.

Hipertensão pulmonar, necessidade crescente de oxigênio, ventilação invasiva e instabilidade circulatória demandam investigação simultânea de causas hematológicas, hepáticas e cardíacas, além de acompanhamento multiprofissional (GAMIS AS, et al., 2011).

Preditores precoces versus marcadores de gravidade estabelecida

Uma distinção central para a utilidade clínica da revisão é a temporalidade dos achados. Prematuridade, baixo peso, leucocitose importante, ascite, hidropisia e alterações hepáticas presentes no diagnóstico podem ajudar a identificar pacientes que merecem vigilância mais estreita antes da deterioração.

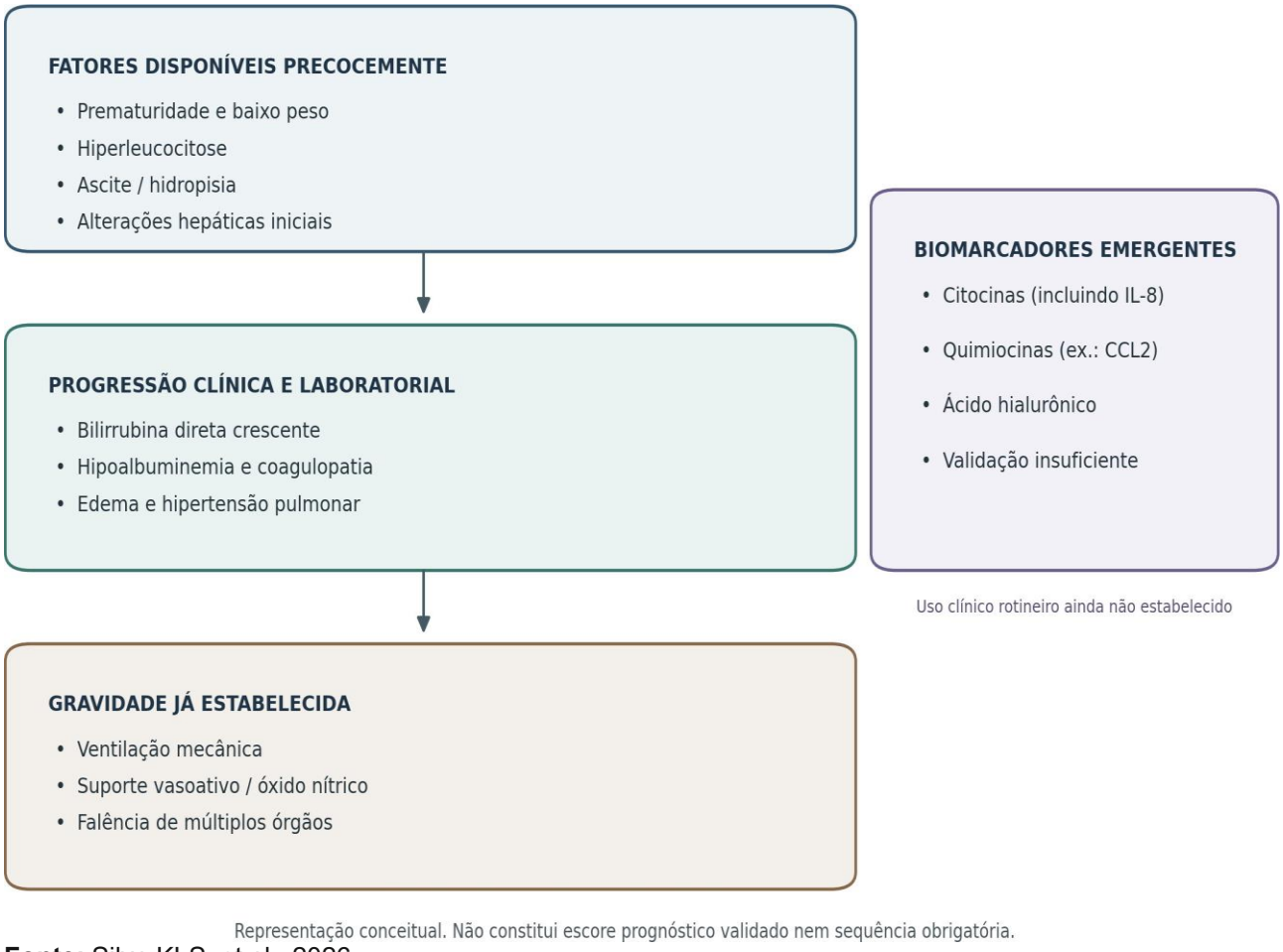
A evolução da bilirrubina direta ou da albumina acrescenta informação dinâmica, embora essas variáveis possam surgir após o nascimento e não sejam necessariamente preditores estritamente basais (MURAMATSU H, et al., 2008; HAWAKA H, et al., 2025).

Em contraste, ventilação mecânica, uso de drogas vasoativas, óxido nítrico inalatório e falência de múltiplos órgãos são, em muitos casos, consequências clínicas da gravidade já instalada. Incluí-los indiscriminadamente na mesma categoria dos fatores identificáveis ao diagnóstico introduz risco de causalidade reversa e reduz a aplicabilidade de qualquer ferramenta prognóstica.

A **Figura 1** organiza esses grupos em estágios conceituais, sem pressupor que todos os pacientes sigam sequência fixa ou que os elementos tenham pesos estatísticos equivalentes.

A estratégia proposta é reconhecer simultaneamente o momento da mensuração e a finalidade da informação: identificação precoce, acompanhamento de progressão ou caracterização de doença crítica. A construção de um escore universal exigiria amostras multicêntricas, mensurações padronizadas e validação externa, condições ainda insuficientemente atendidas pela literatura disponível (CHALIA M, et al., 2024; YAMATO G, et al., 2021).

Figura 1 - Estratificação temporal dos fatores associados à mortalidade precoce na MAT.



Fonte: Silva KLS, et al., 2026.

Biomarcadores emergentes: potencial e limites

Além de exames tradicionais, mediadores inflamatórios e moléculas associadas à fibrose foram estudados como candidatos à estratificação de risco. Kinjo T, et al. (2019) avaliaram quimiocinas em grupo reduzido de pacientes e relataram associação de CXCL8/IL-8 e CCL2 com evolução hepática desfavorável. Maeda H, et al. (2016) descreveram alterações de TGF-β1, sugerindo participação de vias inflamatórias e fibrogênicas. Esses resultados possuem plausibilidade biológica, mas derivam de séries pequenas com possibilidade de viés de seleção e diferenças na definição dos desfechos.

Em análise da coorte multicêntrica TAM-10, Yamato G, et al. (2024) examinaram perfis de citocinas em 128 pacientes e identificaram agrupamentos associados à mortalidade precoce. A abordagem amplia a perspectiva mecanística, porém não demonstra, por si, que dosagens isoladas melhorem decisões clínicas ou superem parâmetros usuais. Os autores investigaram amostra derivada de uma coorte já explorada em outras publicações; portanto, seus achados não constituem evidência independente de todos os resultados anteriores.

Mais recentemente, Eto E, et al. (2026) estudaram ácido hialurônico sérico como possível indicador precoce de gravidade. Apesar do interesse como marcador de remodelamento da matriz extracelular e dano hepático, a evidência inicial não justifica incorporá-lo como exame de rotina. Citocinas, quimiocinas e ácido hialurônico devem permanecer classificados como biomarcadores emergentes, distintos de hemograma, bilirrubinas, albumina e testes de coagulação, já acessíveis na prática assistencial. Antes da aplicação clínica, são necessários estudos com pontos de corte previamente definidos, repetibilidade analítica e avaliação de benefício incremental.

Tratamento, critérios de intervenção e prognóstico imediato

A regressão espontânea da proliferação blástica é frequente, motivo pelo qual a MAT não equivale automaticamente a uma indicação de quimioterapia. Crianças sem repercussões ameaçadoras à vida podem ser acompanhadas com avaliações clínicas e hematológicas seriadas, considerando o contexto neonatal e as recomendações especializadas. A observação, entretanto, não significa ausência de risco, principalmente diante de colestase progressiva ou surgimento de comprometimento cardiopulmonar (MASSEY GV, et al., 2006; TUNSTALL O, et al., 2018).

A citarabina em baixa dose é considerada nos quadros sintomáticos graves, conforme protocolos e avaliação da hematologia pediátrica. Indicações descritas na literatura incluem hiperleucocitose com repercussão clínica, hidropisia, ascite importante, insuficiência hepática progressiva, organomegalia com comprometimento cardiorrespiratório e outras manifestações ameaçadoras à vida. Os limiares, esquemas e durações variaram entre as séries, sendo inadequado extrapolar um regime único a todos os recém-nascidos (KLUSMANN JH, et al., 2008; TUNSTALL O, et al., 2018; YAMATO G, et al., 2021).

O ensaio não randomizado TMD Prevention 2007 comparou participantes sintomáticos tratados com controles históricos e encontrou menor incidência de morte precoce no grupo elegível à intervenção (12% versus 33%). A comparação é relevante, mas não elimina confundimento entre períodos, mudanças no suporte neonatal e critérios de seleção. Em análise da coorte TAM-10, a associação entre citarabina e maior sobrevida também foi observada em subgrupo com leucócitos ≥100 × 10^9/L, sem caracterizar ensaio aleatorizado (FLASINSKI M, et al., 2018; YAMATO G, et al., 2021).

A citoredução exige ponderação entre benefício potencial e toxicidade. Mielossupressão, neutropenia, anemia e trombocitopenia podem demandar suporte transfusional e aumentar a vulnerabilidade infecciosa; alterações hepáticas e eventos adversos precisam ser acompanhados. O tratamento de suporte inclui correção individualizada de distúrbios de coagulação, manejo de insuficiência respiratória e instabilidade circulatória e atenção à disfunção hepática. Exsanguineotransfusão foi descrita em situações selecionadas de hiperleucocitose grave, mas sua eficácia comparativa permanece pouco estabelecida (HAYASAKA I, et al., 2015; YAMATO G, et al., 2021).

Na avaliação da resposta ao tratamento, a queda dos leucócitos é apenas uma dimensão do benefício esperado. Recuperação respiratória, estabilidade hemodinâmica, redução de derrames ou ascite e estabilização da função hepática são desfechos igualmente relevantes. A persistência de hiperbilirrubinemia após citoredução não deve ser interpretada automaticamente como falha terapêutica hematológica, pois os mecanismos de lesão orgânica podem ter evolução própria. De forma semelhante, decisões de iniciar ou suspender citarabina dependem da trajetória global do paciente e da toxicidade observada. Essas questões ajudam a explicar a heterogeneidade dos resultados entre coortes e reforçam a necessidade de decisões compartilhadas com hematologia pediátrica (KLUSMANN JH, et al., 2008; FLASINSKI M, et al., 2018).

É fundamental distinguir dois objetivos terapêuticos: controlar a MAT com risco imediato de morte e evitar leucemia mieloide associada à síndrome de Down anos depois. A citarabina mostrou benefício clínico possível no primeiro contexto, mas o estudo TMD Prevention 2007 não demonstrou redução consistente da transformação leucêmica com tratamento dos casos sintomáticos ou orientado por doença residual mensurável. A escolha terapêutica neonatal não deve ser apresentada como profilaxia comprovada da leucemia posterior (FLASINSKI M, et al., 2018).

Evolução tardia e risco de leucemia mieloide

Após a remissão da MAT, parte das crianças desenvolverá leucemia mieloide associada à síndrome de Down nos primeiros anos de vida. Trata-se de desfecho biologicamente relacionado, mas distinto da mortalidade precoce, que frequentemente decorre de disfunção hepática ou cardiopulmonar. Assim, não é apropriado utilizar fatores associados à transformação leucêmica como substitutos diretos de preditores de óbito neonatal (GAMIS AS, et al., 2011; YAMATO G, et al., 2021). Na coorte TAM-10, Yamato G, et al. (2021) identificaram associação entre positividade de doença residual mensurável por citometria de fluxo aos três meses e desenvolvimento posterior de leucemia. O resultado apoia investigação e seguimento hematológico prolongados, mas requer interpretação diante da disponibilidade dos testes e de possíveis diferenças entre

protocolos. O acompanhamento clínico após a resolução dos blastos continua importante mesmo em crianças que não necessitaram de tratamento inicial, conforme orientação de especialistas (TUNSTALL O, et al., 2018).

Limitações das evidências e implicações para a prática clínica

A interpretação dos estudos é limitada pela raridade da MAT clinicamente expressiva, pelas amostras pequenas, por delineamentos predominantemente observacionais e pela heterogeneidade das definições diagnósticas e dos desfechos. Alguns autores analisaram óbitos em até seis meses, enquanto outros utilizaram horizontes diferentes ou mortalidade por todas as causas. Crianças com cardiopatia grave ou necessidade de terapia intensiva podem ter risco basal distinto, independentemente da carga blástica, dificultando comparações entre instituições (MURAMATSU H, et al., 2008; GAMIS AS, et al., 2011; CHALIA M, et al., 2024).

Outra limitação importante é a sobreposição entre populações. Publicações sobre fatores clínicos, citocinas e progressão leucêmica podem decorrer da mesma coorte TAM-10; de forma semelhante, estudos laboratoriais japoneses de 2023 e 2025 reutilizaram parcialmente o período e a origem dos pacientes. Sua leitura como evidências inteiramente independentes superestimaria a consistência externa dos resultados. Não houve metanálise ou avaliação formal combinada dos riscos nesta revisão narrativa, e associações descritas não autorizam estimativas únicas de sensibilidade, causalidade ou impacto terapêutico.

Estudos de biomarcadores representam desafio metodológico adicional: múltiplas moléculas são analisadas simultaneamente em poucos participantes, o que aumenta a chance de associações ocasionais e reduz a precisão das estimativas. Medições efetuadas após início de transfusões, ventilação ou quimioterapia também podem sofrer influência do tratamento, dificultando inferências sobre prognóstico basal. Para avaliar real utilidade clínica, futuras pesquisas precisam comparar marcadores novos com modelos construídos a partir de variáveis convencionais, explicitar o momento das coletas e demonstrar capacidade discriminatória em conjuntos externos. Até que isso ocorra, a adoção de painéis experimentais não deve deslocar o acompanhamento básico de função hepática e comprometimento sistêmico (KINJO T, et al., 2019; YAMATO G, et al., 2024).

Na prática, pode ser útil organizar a avaliação por eixos: antecedentes perinatais e hemograma ao diagnóstico; monitorização seriada de função hepática, coagulação e balanço hídrico; identificação de repercussão cardiopulmonar; e discussão multidisciplinar precoce quando houver progressão. O **Quadro 1** resume esses domínios, enquanto a **Figura 1** diferencia as etapas de identificação de risco, evolução e gravidade estabelecida. Essa proposta é uma síntese interpretativa da literatura, não um algoritmo prognóstico validado nem substituto de protocolos institucionais (TUNSTALL O, et al., 2018).

Tabela 1 - Síntese dos fatores associados à evolução desfavorável na MAT.

Domínio	Principais achados	Interpretação clínica
Fatores perinatais	Prematuridade, baixo peso e hidropisia	Podem sugerir menor reserva fisiológica; a associação é influenciada por comorbidades.
Achados hematológicos	Hiperleucocitose, trombocitopenia e diátese hemorrágica	Interpretar junto à evolução clínica e à coagulação, sem limiar universal.
Comprometimento hepático	Bilirrubina direta, albumina, coagulopatia, ascite e edema	Trajetória seriada e sinais de disfunção fornecem informação complementar.
Comprometimento sistêmico	Hipertensão pulmonar, ventilação, suporte vasoativo e óxido nítrico	Frequentemente identifica gravidade já estabelecida, não risco basal isolado.
Biomarcadores emergentes	Citocinas, quimiocinas e ácido hialurônico	Associações exploratórias; ainda sem validação externa para rotina.
Tratamento	Citarabina em baixa dose nos casos graves	Intervenção terapêutica, não preditor; requer ponderar indicação e toxicidade.

Fonte: Silva KLS, et al., 2026.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A mortalidade precoce na mielopoiese anormal transitória associada à síndrome de Down tem determinação multifatorial. Prematuridade, baixo peso, hiperleucocitose, ascite, hidropisia e alterações hepáticas iniciais podem sinalizar maior vulnerabilidade, enquanto a piora seriada da bilirrubina direta, a hipoalbuminemia e a coagulopatia caracterizam trajetórias potencialmente desfavoráveis. Ventilação mecânica, suporte vasoativo e óxido nítrico inalatório refletem, em geral, doença grave estabelecida. Biomarcadores experimentais ainda carecem de validação externa, e a citarabina em baixa dose deve ser contextualizada como tratamento de casos graves, não como prevenção comprovada de leucemia futura. A avaliação seriada e a integração dos achados clínicos e laboratoriais podem contribuir para reconhecer precocemente pacientes de maior risco, respeitadas as limitações das evidências disponíveis.

AGRADECIMENTOS

As autoras agradecem ao Programa de Residência Médica em Pediatria do Hospital de Base Dr. Ary Pinheiro pelo apoio institucional ao desenvolvimento do manuscrito.

REFERÊNCIAS

1. AL-KASIM F, et al. Incidence and treatment of potentially lethal diseases in transient leukemia of Down syndrome: Pediatric Oncology Group Study. Journal of Pediatric Hematology/Oncology, 2002; 24(1): 9-13.
2. BHATNAGAR N, et al. Transient abnormal myelopoiesis and AML in Down syndrome: an update. Current Hematologic Malignancy Reports, 2016; 11(5): 333-341.
3. CHALIA M, et al. Transient abnormal myelopoiesis requiring advanced neonatal intensive care treatment. Acta Paediatrica, 2024; 113(5): 980-988.
4. ETO E, et al. Serum hyaluronic acid as an early indicator of disease severity in transient abnormal myelopoiesis associated with Down syndrome. Journal of Perinatology, 2026.
5. FLASINSKI M, et al. Low-dose cytarabine to prevent myeloid leukemia in children with Down syndrome: TMD Prevention 2007 study. Blood Advances, 2018; 2(13): 1532-1540.
6. GAMIS AS, et al. Natural history of transient myeloproliferative disorder clinically diagnosed in Down syndrome neonates: a report from the Children's Oncology Group Study A2971. Blood, 2011; 118(26): 6752-6759.
7. HAWAKA H, et al. Common blood test indices for predicting transient abnormal myelopoiesis-related mortality in infants with Down syndrome. Tohoku Journal of Experimental Medicine, 2023; 261(1): 51-56.
8. HAWAKA H, et al. Changes in blood test indices of infants with Down syndrome-associated transient abnormal myelopoiesis. Pediatric Blood & Cancer, 2025; 72(12): e32064.
9. HAYASAKA I, et al. Exchange transfusion in patients with Down syndrome and severe transient leukemia. Pediatrics International, 2015; 57(4): 620-625.
10. KANEZAKI R, et al. Down syndrome and GATA1 mutations in transient abnormal myeloproliferative disorder: mutation classes correlate with progression to myeloid leukemia. Blood, 2010; 116(22): 4631-4638.
11. KINJO T, et al. Chemokine levels predict progressive liver disease in Down syndrome patients with transient abnormal myelopoiesis. Pediatrics and Neonatology, 2019; 60(4): 382-388.
12. KLUSMANN JH, et al. Treatment and prognostic impact of transient leukemia in neonates with Down syndrome. Blood, 2008; 111(6): 2991-2998.
13. MAEDA H, et al. Plasma TGF-beta1 levels are elevated in Down syndrome infants with transient abnormal myelopoiesis. Tohoku Journal of Experimental Medicine, 2016; 240(1): 1-5.
14. MASSEY GV, et al. A prospective study of the natural history of transient leukemia in neonates with Down syndrome: Children's Oncology Group Study POG-9481. Blood, 2006; 107(12): 4606-4613.
15. MIYAUCHI J. The hematopoietic microenvironment of the fetal liver and transient abnormal myelopoiesis associated with Down syndrome: a review. Critical Reviews in Oncology/Hematology, 2024; 199: 104382.

16. MURAMATSU H, et al. Risk factors for early death in neonates with Down syndrome and transient leukaemia. British Journal of Haematology, 2008; 142(4): 610-615.
17. OROZCO-VELA M, et al. Complete blood count differences in a cohort of Down syndrome neonates with transient abnormal myelopoiesis screened for GATA1 pathogenic variants. American Journal of Medical Genetics Part A, 2020; 182(9): 2085-2093.
18. PARK MJ, et al. Liver disease is frequently observed in Down syndrome patients with transient abnormal myelopoiesis. International Journal of Hematology, 2014; 99(2): 154-161.
19. ROBERTS I, IZRAELI S. Haematopoietic development and leukaemia in Down syndrome. British Journal of Haematology, 2014; 167(5): 587-599.
20. TUNSTALL O, et al. Guidelines for the investigation and management of transient leukaemia of Down syndrome. British Journal of Haematology, 2018; 182(2): 200-211.
21. YAMATO G, et al. Predictive factors for the development of leukemia in patients with transient abnormal myelopoiesis and Down syndrome. Leukemia, 2021; 35(5): 1480-1484.
22. YAMATO G, et al. Cytokine profiling in 128 patients with transient abnormal myelopoiesis: a report from the JPLSG TAM-10 trial. Blood Advances, 2024; 8(12): 3120-3129.