

Vulnerabilidade y Protección: Revisión Integradora de la Literatura sobre el Riesgo Contrastante de Leucemias y Tumores Sólidos en el Síndrome de Down

<https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2026v72n1.5334ES>

Vulnerabilidade e Proteção: Revisão Integrativa da Literatura sobre o Risco Contrastante de Leucemias e Tumores Sólidos na Síndrome de Down

Vulnerability and Protection: Integrative Literature Review on the Contrasting Risk of Leukemias and Solid Tumors in Down Syndrome

Igor Gabriel Araújo Medeiros¹; Francylene Malheiros Macedo da Cunha Rego²

RESUMEN

Introducción: El síndrome de Down (SD), caracterizado por la trisomía del cromosoma 21, se asocia con un mayor riesgo de leucemia y una menor incidencia de tumores sólidos. **Objetivo:** Analizar los patrones epidemiológicos y los mecanismos moleculares que explican la mayor susceptibilidad a las leucemias y la protección contra neoplasias sólidas en individuos con SD. **Método:** Se seleccionaron diecisiete estudios con diferentes diseños, con un total de 62 121 individuos. **Resultado:** La prevalencia general de cáncer fue del 2,02%, con un 1,18% de leucemias (predominantemente LMA y LLA) y un 0,22% de tumores sólidos (siendo el cáncer testicular el más común). La razón de incidencia estandarizada (SIR) fue baja para los tumores sólidos (0,69), con valores especialmente bajos para pulmón (0,10), piel (0,24) y mama (0,35). En contraste, se observó un mayor riesgo de cáncer testicular (SIR: 4,28) y hepático (SIR: 3,72). Desde un punto de vista molecular, la mutación GATA1 se encontró en prácticamente todos los casos de LMA en el síndrome de Down, mientras que el aumento de la expresión de genes supresores de tumores, como RCAN1 y DYRK1A, podría explicar la menor incidencia de tumores sólidos. **Conclusión:** Se concluye que el síndrome de Down presenta un perfil oncológico único, con una predisposición específica a las leucemias en la infancia y protección contra las neoplasias sólidas, especialmente en la edad adulta.

Palabras clave: Síndrome de Down/complicaciones; Leucemia/epidemiología; Neoplasias/genética; Predisposición Genética a la Enfermedad.

RESUMO

Introdução: A síndrome de Down (SD), caracterizada pela trissomia do cromossomo 21, está associada a risco aumentado de leucemias e redução da incidência de tumores sólidos. **Objetivo:** Analisar os padrões epidemiológicos e os mecanismos moleculares que explicam a susceptibilidade aumentada a leucemias e a proteção contra neoplasias sólidas em indivíduos com SD. **Método:** Foram selecionados 17 estudos de diferentes delineamentos, totalizando 62.121 indivíduos. **Resultado:** A prevalência global de câncer foi de 2,02%, sendo 1,18% de leucemias (predomínio de LLA e LMA) e 0,22% de tumores sólidos (câncer testicular como o mais comum). A razão de incidência padronizada (SIR) foi reduzida para tumores sólidos (0,69), com valores especialmente baixos para pulmão (0,10), pele (0,24) e mama (0,35). Em contrapartida, houve aumento de risco para câncer testicular (SIR: 4,28) e hepático (SIR: 3,72). Do ponto de vista molecular, a mutação GATA1 foi encontrada em praticamente todos os casos de LMA em SD, enquanto a expressão aumentada de genes supressores de tumor, como RCAN1 e DYRK1A, pode explicar a menor incidência de tumores sólidos. **Conclusão:** Conclui-se que a SD apresenta um perfil oncológico singular, com predisposição específica a leucemias na infância e proteção contra neoplasias sólidas, especialmente na vida adulta. **Palavras-chave:** Síndrome de Down/complicações; Leucemia/epidemiologia; Neoplasias/genética; Predisposição Genética para Doença.

ABSTRACT

Introduction: Down syndrome (DS), characterized by trisomy of chromosome 21, is associated with an increased risk of leukemia and a reduced incidence of solid tumors. **Objective:** To analyze the epidemiological patterns and molecular mechanisms that explain the increased susceptibility to leukemias and protection against solid neoplasms in individuals with DS. **Method:** Seventeen studies with different designs were selected, totaling 62,121 individuals. **Result:** The overall prevalence of cancer was 2.02%, with 1.18% of leukemias (predominantly AML and ALL) and 0.22% of solid tumors (testicular cancer being the most common). The standardized incidence ratio (SIR) was low for solid tumors (0.69), with especially low values for lung (0.10), skin (0.24), and breast (0.35). In contrast, there was an increased risk of testicular (SIR: 4.28) and liver (SIR: 3.72) cancer. From a molecular point of view, the GATA1 mutation was found in virtually all cases of AML in DS, while increased expression of tumor suppressor genes, such as RCAN1 and DYRK1A, may explain the lower incidence of solid tumors in this population. **Conclusion:** It is concluded that DS presents a unique oncological profile, with a specific predisposition to leukemias in childhood and protection against solid neoplasms, especially in adulthood.

Key words: Down syndrome/complications; Leukemia/epidemiology; Neoplasms/genetics; Genetic Predisposition to Disease.

^{1,2}Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Recife (PE), Brasil.

¹E-mail: igormedeiros2@hotmail.com. Orcid iD: <https://orcid.org/0009-0004-5855-6359>

²E-mail: franmalheiros@hotmail.com. Orcid iD: <https://orcid.org/0009-0001-3436-5337>

Dirección para correspondencia: Igor Gabriel Araújo Medeiros. UFPE. Avenida Professor Moraes Rego, 1235 – Cidade Universitária. Recife (PE), Brasil. CEP 50670-901. E-mail: igormedeiros2@hotmail.com



INTRODUCCIÓN

El síndrome de Down (SD), resultante de la trisomía del cromosoma 21 (T21), es la aneuploidía más prevalente en seres humanos, con una ocurrencia estimada en un caso por cada 600 – 1000 nacimientos globales, y está asociada a varias comorbilidades clínicas, incluyendo desórdenes hematológicos y predisposición oncológica específica^{1,2}. Los individuos con SD presentan un riesgo significativamente elevado para leucemias agudas, incluyendo la leucemia megacarioblástica (LM), que engloba formas transitorias (LT) o preleucémicas, y la leucemia linfoblástica aguda (LLA), y la leucemia megacarioblástica aguda (LMA), correspondiente a la manifestación clínica aguda, observándose un aumento de 10 a 20 veces o más en comparación con niños sin SD³.

Curiosamente, desde el punto de vista epidemiológico, la incidencia de tumores sólidos en personas con SD es notablemente menor que en la población general, con motivos biológicos sugiriendo una protección intrínseca ligada a la sobrecarga génica del cromosoma 21^{4,5}. Estudios epidemiológicos robustos revelan una prevalencia global del cáncer en SD alrededor del 2%, con las leucemias representando aproximadamente el 1,18 % y los tumores sólidos solo un 0,22%, siendo el cáncer testicular el tipo sólido más frecuente en esa población^{1,4}.

Un amplio análisis involucrando a más de 34 000 individuos con SD observó que la incidencia de tumores sólidos en esa población gira en unos 95 casos por cada 100 000 personas al año. Este número representa una frecuencia considerablemente inferior cuando se compara con la de la población en general. La razón de incidencia estandarizada (SIR) para todos los tumores sólidos fue de 0,69, con intervalo de confianza del 95% entre 0,51 y 0,94, indicando un riesgo substancialmente reducido. Entre los tipos específicos de cáncer con menor ocurrencia, se destacan los de mama (SIR: 0,35), piel (SIR: 0,24), pulmón (SIR: 0,10) y tracto genital femenino (SIR: 0,44). Por otro lado, los datos mostraron excepciones importantes: los tumores localizados en los testículos y en el hígado presentaron tasas elevadas de incidencia, con SIR de 4,28 y 3,72, respectivamente. Estos resultados refuerzan que, aunque exista un patrón de protección contra gran parte de las neoplasias sólidas, ciertos órganos permanecen vulnerables en individuos con T21⁶.

Desde el punto de vista molecular, la predisposición a leucemias en SD está relacionada con la mutación somática en GATA1 presente en casi todos los casos de LM y en la forma LT, junto a mutaciones adicionales en genes como JAK2 y CRLF2 en LLA^{5,6}. La patogénesis de las leucemias asociadas al SD involucra un modelo multietapas que comienza con sobreposición de genes del cromosoma

21, seguida de mutaciones primarias (ej. GATA1) reordenamientos en CRLF2 y mutaciones en JAK2. La evolución de esas neoplasias sigue el llamado modelo evolutivo somático *multi-hit*, en el cual la T21 crea un ambiente genético permisivo, promoviendo disregulación transcripcional, sobreexpresión de genes e inestabilidad hematopoyética. A este contexto inicial se suman eventos mutacionales primarios (como la mutación GATA1) y, posteriormente, alteraciones genéticas secundarias, que colaboran para la expansión clonal y la progresión hacia leucemia franca. Este modelo implica una trayectoria evolutiva gradual y acumulativa de eventos genéticos, característica de las leucemias pediátricas asociadas al SD⁷⁻¹⁰.

Por otro lado, el perfil de protección contra tumores sólidos ha sido asociado a la triplicación de genes supresores de tumor, como Ets2 y RCAN1, que actúan inhibiendo angiogénesis tumoral y promoviendo regulación de la apoptosis y del microambiente estromal^{4,11}. Las evidencias señalan también la influencia de microARNs localizados en la región crítica de la T21, así como alteraciones en el sistema inmunológico y metabólico, reduciendo la vulnerabilidad al desarrollo tumoral en diversos órganos⁴.

La comprensión detallada de las diferencias epidemiológicas y moléculas involucradas es esencial para orientar estrategias de detección personalizadas y mejorar protocolos terapéuticos, puesto que niños con SD presentan toxicidad diferencial a la quimioterapia, así como perfiles pronósticos específicos, especialmente en LM con sobrevida de cinco años superior al 90%, y en LLA con resultados menos favorables¹⁰.

Frente a este contexto, el objetivo de este estudio es reunir, sintetizar y analizar críticamente el conocimiento científico disponible sobre los riesgos de leucemias y tumores sólidos en individuos con SD, integrando evidencias procedentes de estudios con diferentes delineamientos metodológicos, buscando responder a la siguiente pregunta de investigación: “¿cuáles son los factores genéticos, moleculares y epidemiológicos que contribuyen para el aumento de la predisposición a leucemias y para la aparente protección contra tumores sólidos en individuos con SD?”

MÉTODO

Revisión integradora de la literatura, escogida por posibilitar la inclusión de datos epidemiológicos cuantitativos, así como de análisis teóricos y moleculares cualitativos que aclaran las particularidades oncológicas en individuos con SD.

La construcción de la revisión siguió las seis etapas propuestas por Whittemore y Knaff¹²: identificación del problema de investigación, establecimiento de los criterios

de búsqueda, categorización de los estudios seleccionados, evaluación crítica de los estudios incluidos, interpretación y síntesis de los datos, y presentación de los resultados.

La búsqueda bibliográfica se realizó en las siguientes bases de datos electrónicas: PubMed/MEDLINE, Scopus, *Web of Science*, Embase y SciELO. Fueron utilizados los siguientes descriptores (en inglés y portugués): “*Down Syndrome*”, “*Leukemia*”, “*Solid Tumors*”, “*Cancer*”, “*Neoplasms*”, “*Epidemiology*”, “*Risk*”, “*Genetics*”, “*MicroRNAs*”, “*Angiogenesis*”, “*Gene Dosage*”. La inclusión de términos específicos como “*MicroRNAs*” y “*Angiogenesis*” se justificó por la necesidad de identificar estudios que investigasen los mecanismos moleculares específicos subyacentes a la predisposición para leucemias y a la protección contra tumores sólidos en individuos con SD. Estos términos permitieron capturar evidencias relacionadas con la regulación genética, vías de señalización y factores celulares envueltos en la oncogénesis diferencial en esta población.

La estrategia de búsqueda combinó los términos usando los operadores *AND* y *OR*, según la estructura PICO adaptada a la revisión integradora, considerando: Población (P): individuos con SD; Intervención/Exposición (I): presencia de factores genéticos, moleculares, inmunológicos o epidemiológicos asociado a neoplasias; Comparador (C): población sin SD; y Resultados (O): incidencia, prevalencia o riesgo de leucemias y tumores sólidos, así como sus características moleculares y clínicas.

Se incluyeron en la presente revisión estudios originales, revisiones sistemáticas y metaanálisis, publicados entre 2000 y 2025, que abordasen incidencia, prevalencia o riesgo relativo de leucemias y tumores sólidos en personas con SD; bases genéticas, moleculares o inmunológicas relacionadas con estos patrones oncológicos; estudios con muestras humanas; publicaciones en inglés, portugués o español; estudios publicados en periódicos revisados por pares.

Se excluyeron trabajos duplicados; resúmenes, cartas al editor, opiniones sin base científica; estudios con muestras exclusivamente animales o modelos celulares *in vitro*.

La selección de los estudios se realizó de forma independiente por dos investigadores, mediante la lectura de los títulos, resúmenes y posteriormente de los textos completos. Las divergencias fueron resueltas por consenso. Los datos extraídos de los artículos incluyeron: tipo de neoplasia (leucemia/tumor sólido), tipo de estudio, población objetivo, país, principales hallazgos, factores genéticos o moleculares citados, y estimaciones epidemiológicas como SIR o prevalencia.

Los datos fueron organizados en cuadros sinópticos y analizados cualitativamente, permitiendo la comparación entre estudios y la identificación de patrones, lagunas e

hipótesis recurrentes en la literatura. Cuando estuvieron presentes, los valores estadísticos se presentaron conforme fueron descritos por los autores de los artículos, respetando las fórmulas y los indicadores originales (IC 95%, p, OR, SIR). Ningún análisis estadístico adicional fue realizado por este estudio.

Por tratarse de una revisión integradora sin involucramiento directo de seres humanos o animales, esta investigación no necesitó de aprobación por un Comité de Ética en Pesquisa (CEP), según lo previsto en la Resolución n.º 510/2016 del Consejo Nacional de Salud¹³. Sin embargo, todas las fuentes utilizadas provinieron de publicaciones científicas con revisión por pares y siguieron los preceptos éticos internacionales para investigación.

RESULTADOS

La revisión incluyó 17 estudios con delineamientos cuantitativos y cualitativos, totalizando una muestra combinada de 62 121 individuos con SD. La prevalencia global de cáncer en esta población se estimó en 2,02% (IC 95%: 1,63–2,50). En cuanto a los resultados primarios, la prevalencia de leucemias fue del 1,18% (IC 95%: 0,86–1,62), con predominio de la LLA, que representó el 0,86%, seguida por la LMA, con el 0,51%. En lo que se refiere a los tumores sólidos, considerados resultado secundario, se observó una prevalencia del 0,22% (IC 95%: 0,12–0,43), siendo el cáncer testicular el tipo más común identificado en este grupo¹⁴. El proceso de selección de los estudios se realizó según los criterios de la revisión integradora, iniciándose con la identificación de 1310 registros procedentes de cinco bases de datos: PubMed/MEDLINE (n = 410), Scopus (n = 372), *Web of Science* (n = 295), Embase (n = 198) y SciELO (n = 35). Después de la remoción de duplicados, 972 registros únicos fueron sometidos al tamizaje por título y resumen, resultando en la exclusión de 812 estudios que no cumplían con los criterios predefinidos. A continuación, fueron leídos 160 artículos en su totalidad, de los cuales 143 fueron excluidos por motivos como: uso exclusivo de modelos animales o *in vitro* (n = 47), ausencia de datos relevantes sobre SD y cáncer (n = 56), formato no adecuado (cartas, editoriales) (n = 25) y datos redundantes (n = 15). Al final, 17 estudios fueron incluidos en el análisis cualitativo, representando el cuerpo final de la revisión (Figura 1)¹⁵.

La estimación de la SIR para tumores sólidos fue de 0,69 (IC 95% 0,51–0,94), indicando menor frecuencia en comparación a la población general. Específicamente, las SIR fueron de 0,35 para mama, 0,24 para piel y 0,10 para pulmón. Por otro lado, se observaron aumentos de riesgo para tumores testiculares (SIR: 4,28; IC 95% 2,61–7,03) y hepáticos (SIR: 3,72; IC 95% 1,09–12,75)¹⁶.



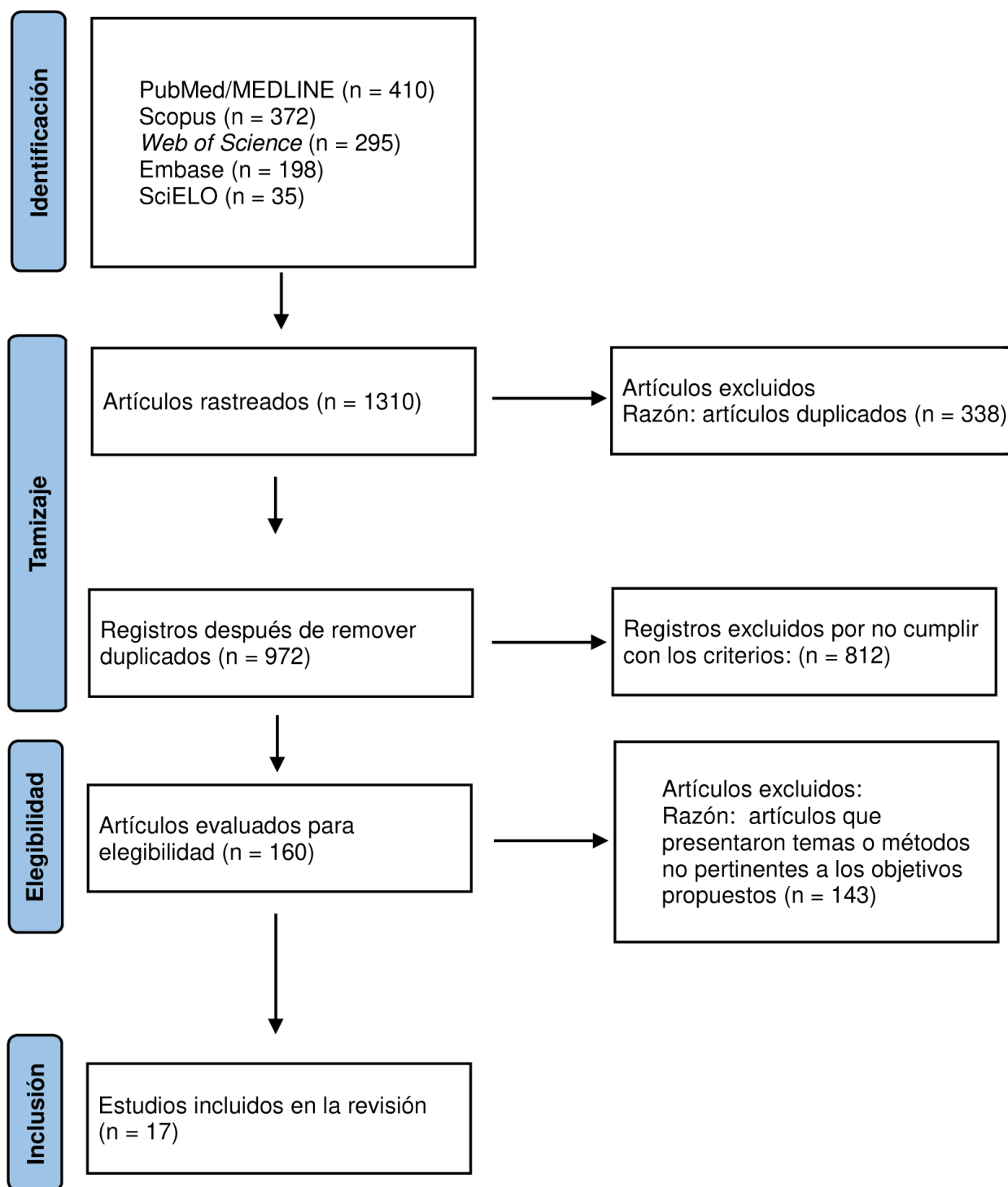


Figura 1. Flujograma PRISMA de representación visual del proceso de selección de estudios
Fuente: Adaptado de PRISMA¹⁵.

Un estudio de cohorte robusto realizado con 3530 individuos con SD, acompañado por un total de 89 570 personas al año, reveló patrones oncológicos distintos asociado al cariotipo y al grupo etario. La mayoría de los participantes presentaba T21 clásica (92,7%), seguida por translocaciones robertsonianas (4,1%) y mosaicismo (3,2%). El riesgo global de cáncer en el SD no difirió

significativamente de lo esperado en la población general (SIR: 0,84; IC 95%: 0,70–1,02), aunque se haya observado una acentuada elevación en los casos de leucemias y linfomas (SIR: 5,5; IC 95%: 4,17–7,11) y una reducción substancial en el riesgo de tumores sólidos (SIR: 0,45; IC 95%: 0,34–0,59). Esta tendencia se mantuvo en prácticamente todos los grupos tumorales

sólidos, con destaque para los cánceres de pulmón (SIR: 0,10), piel (0,24), mama (0,16) y cuello uterino (0,0). En contrapartida, el cáncer testicular fue más prevalente que lo esperado (SIR: 2,87), siendo diagnosticado en 14 hombres, con predominio de seminomas entre 33 y 41 años. El riesgo de leucemia, a su vez, fue extremadamente elevado en niños menores de 5 años, con SIR de 27 para LLA y 114 para LMA. Aunque la incidencia de tumores sólidos tiende a aproximarse a lo esperado entre 15 y 30 años, ella declina drásticamente después de los 40 años, alcanzando una SIR de 0,27 después de los 50 años. Las tasas acumulativas de cáncer a lo largo de la vida refuerzan este patrón, con incidencia de leucemias alcanzando el 2,9% a los 60 años en individuos con SD versus el 0,32% en la población general, y tumores sólidos 5,0% versus 11,3%, respectivamente¹⁷.

Ya Hitzler et al.¹⁸ investigaron mutaciones en el gen GATA1, específicamente en el exón 2, en muestras de sangre periférica y médula ósea de pacientes con SD diagnosticados con leucemia LT y LMA. Se identificaron mutaciones en nueve de doce pacientes con LT y en todos los tres pacientes con LMA, consistiendo principalmente en inserciones y deleciones que inducen a codones de parada prematuros, resultando en proteínas truncadas de aproximadamente 330 aminoácidos. Estas proteínas mutadas pierden el dominio de activación transcripcional de la porción N-terminal, fundamental para la función normal del GATA1 durante la diferenciación eritroide y megacariocítica. La presencia de las mismas mutaciones en muestras obtenidas durante la fase de LT y después de la progresión a LMA, pero ausentes después de la remisión, sugiere que la LMA surge de la expansión clonal de células LT persistentes. Los hallazgos sustentan el modelo evolutivo *multi-hit* de la leucemogénesis en el SD, en el cual la T21 proporciona un contexto genético permisivo, mientras que la mutación GATA1 actúa como evento iniciador, siendo posteriormente acompañada por anomalías citogenéticas adicionales en la progresión hacia malignidad franca. Es importante destacar que estas mutaciones no fueron encontradas en individuos sin SD, reforzando su papel específico en la leucemogénesis asociada a la T21.

En contraste con la alta incidencia de leucemia infantil, los estudios muestran que la tasa de ocurrencia de neoplasias en adultos con SD es considerablemente menor, especialmente en lo que se refiere a tumores epiteliales comunes en edades avanzadas, como los de colon, próstata y mama. En un análisis involucrando a mujeres T21 con más de 50 años, ningún caso de cáncer de mama o colorrectal fue identificado, reforzando la hipótesis de protección contra carcinogénesis epitelial. Datos genómicos obtenidos por estudios con biopsia y análisis

moleculares demostraron expresión aumentada de genes supresores tumorales localizados en el cromosoma 21, como RCAN1 y DYRK1A, implicados en la inhibición de la vía de señalización de la VEGF (angiogénesis), además de la modulación de la apoptosis vía NFAT (NFATC1–C4) y calcineurina. Esta expresión génica aumentada se correlaciona con la resistencia a la formación de microambientes tumorales favorables en tejidos sólidos¹⁸.

Los resultados evidencian que la prevalencia global de cáncer en individuos con SD fue del 2,02%, destacando las leucemias (1,18%) con baja incidencia de tumores sólidos (0,22 %) ^{14,16}. Estos datos corroboran la literatura, que señala un riesgo elevado para leucemias –entre 10 y 20 veces mayor para LLA y hasta 150 veces mayor para LMA en comparación con niños sin SD– mientras que confirma la rareza de tumores epiteliales típicos de la edad adulta. El predominio de la leucemia en la población utilizada, con LLA en el 0,86% y LMA en el 0,51%, es consistente con estudios que describen un riesgo acumulativo alrededor del 2,0% hasta la edad de cinco años y del 2,5% hasta los 30 años, reforzando el impacto clínico de esta neoplasia en el SD *infantil*¹⁹.

La baja incidencia de tumores sólidos en individuos con SD, evidenciada por una SIR global de 0,69, ha sido consistentemente demostrada en estudios con cohortes multigeneracionales. Estos estudios revelan SIR incluso más bajas para tipos específicos de cáncer, como los de mama, piel y pulmón, cuyas incidencias son 0,35, 0,24 y 0,10, respectivamente. En algunos casos, determinados tipos de cáncer siquiera fueron registrados en esas poblaciones, sugiriendo una ausencia total de ocurrencia. Estos datos refuerzan de forma robusta la hipótesis de que existe un mecanismo de protección genética específico asociado al SD que confiere resistencia al desarrollo de tumores sólidos. Tal protección puede estar relacionada a características genéticas propias de la T21, como la sobreexpresión de genes con función supresora de tumor, además de alteraciones en el microambiente celular, regulación del ciclo celular y vías de apoptosis. Estos factores parecen contribuir de manera sinérgica para la notable reducción en el riesgo de neoplasias sólidas en esta población, contrastando con la mayor susceptibilidad a ciertos tipos de leucemias, lo que destaca la complejidad de la interacción entre genética y oncogénesis en el SD²⁰.

Los aumentos de riesgo para tumores testiculares (SIR: 4,28) y hepáticos (SIR: 3,72), observados en este estudio, son coherentes con informes anteriores que describen sensibilidad aumentada de células germinativas y hepáticas en SD, sugiriendo susceptibilidad selectiva en estos tejidos^{14,16,17}. Se observó, además, un menor riesgo de tumores sólidos en adultos con más de 50 años, con SIR reducida a 0,27, sin casos de cáncer de mama o colorrectal,

evidenciando una posible protección prolongada hasta las fases tardías de la vida^{16,19}.

La ubicuidad de la mutación GATA1 en casos de LMA asociada al SD (LM), presente en más del 90% de los casos, confirma el patrón molecular característico, marcado por la progresión de LT hacia LM en la mayoría de los casos hasta la edad de cinco años¹⁸. El análisis molecular refuerza el modelo de múltiples mutaciones, en que la combinación entre GATA1 y la triplicación génica por SD es esencial para la transformación leucémica, corroborado por estudios que identifican también objetivos adicionales como JAK2 y CRLF2 en LLA¹⁹. La expresión aumentada de genes supresores de tumor como RCAN1 y DYRK1A, capaces de inhibir la señalización VEGF–calcineurina–NFAT, proporciona un mecanismo plausible para la protección observada contra tumores sólidos, según experimentos en modelos murinos e iPSC humanos²⁰.

La dualidad funcional de DYRK1A –proleucémica en la infancia y antitumoral en la vida adulta– destaca el carácter pleiotrópico de estos genes, como fue observado por Malinge et al. en modelos murinos²¹ y confirmado en estudios más amplios sobre funciones inmunológicas e inflamatorias vinculadas al cáncer¹⁹.

Como limitaciones, esta revisión integradora depende de la heterogeneidad metodológica de los estudios originales, carece de datos longitudinales comparables y no realizó análisis estadísticos propios. No obstante, se destaca el fortalecimiento de la evidencia molecular y epidemiológica, apuntando hacia estudios futuros con foco en interacciones génicas específicas en SD, longitudinalidad en cohortes adultas, pruebas clínicas para prevención de LM y estrategias específicas de detección para el cáncer testicular y hepático.

CONCLUSIÓN

Los hallazgos de esta revisión integradora confirman que el SD está asociado a un perfil neoplásico único, en el cual se observa una notoria predisposición al desarrollo de leucemias agudas, principalmente en la infancia, y una reducción substancial en la incidencia de tumores sólidos. Esta constatación refuerza la importancia de considerar al SD no solo como una condición genética, sino también como un modelo de estudio para comprender mecanismos de oncogénesis y resistencia tumoral.

En consonancia con los objetivos propuestos, fue posible identificar y cuantificar los riesgos relativos para diferentes tipos de cánceres en individuos con SD. La leucemia, especialmente la LLA y la LM, fue la neoplasia más prevalente, mientras que tumores sólidos como mama, pulmón, piel y colon presentaron

tasas significativamente inferiores a las observadas en la población general. Los tumores testiculares y hepáticos, aunque sólidos, desentonan de esta tendencia y presentaron riesgo aumentado, indicando selectividad en el patrón de susceptibilidad.

Además de describir la distribución epidemiológica, este estudio permitió explorar los principales mecanismos genéticos y moleculares implicados en este comportamiento oncológico diferenciado. La mutación GATA1, virtualmente presente en todos los casos de LM, fue destacada como factor determinante para la progresión de leucemias en SD. Del mismo modo, la sobreexpresión de genes localizados en el cromosoma 21, como RCAN1 y DYRK1A, se reveló central en la protección contra la formación de tumores sólidos, por inhibir vías asociadas a la angiogénesis y proliferación celular.

La presencia de estas características moleculares específicas contribuye para la comprensión de los procesos que favorecen o inhiben el desarrollo de diferentes tipos de cáncer, con implicaciones significativas para la medicina traslacional. Por ejemplo, comprender cómo actúa la T21 como un mecanismo de supresión tumoral puede inspirar nuevas estrategias terapéuticas para otras poblaciones, especialmente en enfermedades relacionadas con la angiogénesis y crecimiento desregulado.

Los datos también demuestran que el grupo etario ejerce influencia relevante sobre los patrones neoplásicos. Niños con SD presentan un riesgo considerablemente elevado para leucemias, mientras que adultos, especialmente aquellos con más de 50 años, raramente desarrollan neoplasias epiteliales comunes, como mama, próstata y colorrectal. Esto implica la necesidad de enfoques clínicos y de detección distintos a lo largo de la vida, con enfoque prioritario en las neoplasias hematológicas en la infancia y atención especial para tumores testiculares y hepáticos en todas las edades.

Este estudio no solo responde a los objetivos inicialmente trazados, sino también enfatiza la necesidad de incorporar conocimientos genéticos en el manejo clínico/oncológico de pacientes con SD. La estratificación de riesgo basada en perfiles moleculares puede beneficiar tanto al diagnóstico temprano como a la personalización de protocolos terapéuticos, especialmente considerando la sensibilidad aumentada de pacientes con SD a ciertos agentes quimioterápicos.

A pesar de sus aportes, esta revisión posee limitaciones, como la heterogeneidad de los delineamientos metodológicos de los estudios incluidos y la ausencia de metaanálisis cuantitativos. Sin embargo, su carácter integrador permitió un amplio análisis de las evidencias disponibles, favoreciendo una visión holística y actualizada sobre el tema.

Se concluye que el SD representa un modelo natural de modulación del riesgo oncológico, con importantes implicaciones para la comprensión de la biología del cáncer. Los conocimientos aquí consolidados señalan la urgencia de investigaciones futuras orientadas hacia la caracterización genética individual, al desarrollo de terapias dirigidas y al refinamiento de las guías clínicas para el cuidado oncológico de individuos con SD. Simultáneamente, estos descubrimientos pueden generar avances aplicables a la población general, especialmente en el campo de la prevención y control de tumores sólidos.

APORTES

Igor Gabriel Araújo Medeiros contribuyó substancialmente en la concepción y en la planificación del estudio; en la obtención, análisis e interpretación de los datos; y en la redacción. Francylene Malheiros Macedo da Cunha Rego contribuyó en la revisión crítica del manuscrito. Ambos autores aprobaron la versión final a publicarse.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

Nada a declarar.

DECLARACIÓN DE DISPONIBILIDAD DE DATOS

Todos los contenidos subyacentes al texto del artículo están dentro del manuscrito.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

No hay.

REFERENCIAS

1. Rabin KR, Whitlock JA. Malignancy in children with trisomy 21. *Oncologist*. 2009;14(2):164-73. doi: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2008-0217>
2. Hasaart KAL, Bertrums EJM, Manders F, et al. Increased risk of leukaemia in children with down syndrome: a somatic evolutionary view. 2021;23:e5. doi: <https://doi.org/10.1017/erm.2021.6>
3. Baruchel A, Bourquin JP, Crispino J, et al. Down syndrome and leukemia: from basic mechanisms to clinical advances. *Haematologica*. 2023;108(10). doi: <https://doi.org/10.3324/haematol.2023.283225>
4. Fosu K, Quarshie JT, Sarpong KAN, et al. Inverse Comorbidity between down syndrome and solid tumors: insights from in silico analyses of down syndrome critical region genes. *Genes (Basel)*. 2023;14(4):800. doi: <https://doi.org/10.3390/genes14040800>
5. Mason NR, Cahill H, Diamond Y, et al. Down syndrome-associated leukaemias: current evidence and challenges. *Ther Adv Hematol*. 2024;15:20406207241257901 doi: <https://doi.org/10.1177/20406207241257901>
6. Taherifard E, Taherifard E, Bouffet E, et al. Solid tumor incidence and patterns in individuals with down syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Blood Cancer*. 2025;72(8):e31775. doi: <https://doi.org/10.1002/pbc.31775>
7. Clemente AB, Ferreira BA, Carneiro LMF, et al. Risco aumentado de leucemia em crianças com síndrome de Down: mini revisão integrativa. *RESU*. 2024;12(sup12):179-84.
8. Gu Z, Izraeli S. All about down syndrome all. *Blood*. 2023;142(2):126-8. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2023020508>
9. Barwe SP, Kolb EA, Gopalakrishnapillai A. Down syndrome and leukemia: an insight into the disease biology and current treatment options. *Blood Rev*. 2024;64:101154. doi: <https://doi.org/10.1016/j.blre.2023.101154>
10. Lupo PJ, Schraw JM, Desrosiers TA, et al. Association between birth defects and cancer risk among children and adolescents in a population-based assessment of 10 million live births. *JAMA Oncology*. 2019;5(8):1150-8. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.1215>
11. Sussan TE, Yang A, Li F, et al. Trisomy represses ApcMin-mediated tumours in mouse models of down's syndrome. *Nature*. 2008;451:73-5. doi: <https://doi.org/10.1038/nature06446>
12. Whittemore R, Knafl K. The integrative review: update methodology. *J Adv Nurs*. 2005;52(5):546-53. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x>
13. Conselho Nacional de Saúde (BR). Resolução nº 510, de 7 de abril de 2016. Dispõe sobre as normas aplicáveis a pesquisas em Ciências Humanas e Sociais cujos procedimentos metodológicos envolvam a utilização de dados diretamente obtidos com os participantes ou de informações identificáveis ou que possam acarretar riscos maiores do que os existentes na vida cotidiana, na forma definida nesta Resolução [Internet]. *Diário Oficial da União, Brasília, DF*. 2016 maio 24 [acesso 2025 abr 7]; Seção 1:44. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2016/res0510_07_04_2016.html
14. Satgé D, Seidel MG. The pattern of malignancies in down syndrome and its potential context with the immune system. *Front. Immunol*. 2018;9(3058):1-6. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.03058>
15. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, et al. Prisma 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n160. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.n160>



16. Moretti NR, Silva ABN, Guimarães LV, et al. The prevalence of solid tumors and hematologic malignancies among patients with down syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2025;205:104558. doi: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2024.104558>
17. Hasle H, Friedman JM, Olsen JH, et al. Low risk of solid tumors in persons with Down syndrome. *Genet Med*. 2016;18(11):1151-7. doi: <https://doi.org/10.1038/gim.2016.23>
18. Hitzler JK, Cheung J, Li Y, et al. GATA1 mutations in transient leukemia and acute megakaryoblastic leukemia of down syndrome. *Br J Haematol*. 2003;101(11):4301-4. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2003-01-0013>
19. Baek KH, Zaslavsky A, Lynch RC, et al. Down's syndrome suppression of tumour growth and the role of the calcineurin inhibitor RCAN1. *Nature*. 2009;459(7250):1126-30. doi: <https://doi.org/10.1038/nature08062>
20. Krieg S, Krieg A, Loosen SH, et al. Risks of leukaemia and solid tumours in individuals with Down's syndrome. *Cancers*. 2024;16(6):1103. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers16061103>
21. Malinge S, Bliss-Moreau M, Kirsammer G, et al. Increased dosage of the chromosome 21 ortholog *dyrk1a* promotes megakaryoblastic leukemia in a murine model of down syndrome. *J Clin Invest*. 2012;122(3):948-62. doi: <https://doi.org/10.1172/jci60455>

Recebido em 23/6/2025
Aprovado em 25/9/2025

