

Nova Translocação Cromossômica envolvendo o gene *KMT2A* em Adulto Jovem com Síndrome Mielodisplásica *de novo* tratado com Decitabina

Viviane Lamim Lovatel^{1,2}, Ercole Pietro Orlando¹, Luize Otero¹, Elaiza Almeida Antônio de Kós¹, Claudia Diniz¹, Teresa de Souza Fernandez^{1,2}

¹Centro de Transplante de Medula Óssea (CEMO)- INCA

²Programa de Pós-Graduação em Oncologia do INCA (PPGO-INCA)

INTRODUÇÃO

A síndrome mielodisplásica (SMD) compreende um grupo heterogêneo de neoplasias clonais de célula tronco hematopoética. É caracterizada por uma hematopoese ineficiente, defeitos de diferenciação celular levando as displasias e, conseqüentemente uma disfunção celular. A história natural da SMD é altamente variável, podendo apresentar formas brandas, com alta taxa de sobrevivência, ou formas mais agressivas com 10% dos casos apresentando uma rápida transformação leucêmica. A SMD é uma das neoplasias hematológicas mais frequente em pacientes idosos, com média de idade de 70 anos ao diagnóstico. Contudo menos de 10% dos pacientes apresentam idade inferior a 50 anos. Alterações citogenéticas podem ser observadas em 30-50% dos casos, sendo mais comum as perdas parciais ou totais e os ganhos cromossômicos. Diferente das leucemias, onde a presença de translocações cromossômicas é um evento comum, na SMD são raras. Os rearranjos cromossômicos envolvendo o gene *KMT2A* são frequentes em pacientes pediátricos com leucemias agudas, sendo reconhecidos mais de 94 genes parceiros. Enquanto, na SMD translocações envolvendo o gene *KMT2A* são raras representando 2% dos cariótipos.

OBJETIVO

Descrever uma nova translocação cromossômica recíproca envolvendo o gene *KMT2A* em um jovem adulto diagnosticado com SMD *de novo*.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, com 34 anos procurou assistência médica devido a astenia, fadiga e cansaço, principalmente devido ao esforço. O hemograma inicial revelou 8,4 g/dl de hemoglobina, $3,1 \times 10^9/l$ leucócitos, neutrófilos $0,775 \times 10^9/l$ e plaquetas $3,1 \times 10^9/l$. O mielograma evidenciou hipocelularidade, hiperplasia mielóide com maturação tardia e ~10% de blastos com expressão de CD45 com média intensidade e CD117+/HLA-DR+/CD34+/CD38+/CD13+ pela imunofenotipagem, sendo compatível com SMD com excesso de blastos-2 (SMD-EB-2). Iniciou o tratamento com eritropoietina recombinante combinada com ácido fólico, recebendo também suporte com transfusão de concentrado de hemácias. No entanto, não apresentava resposta ao fator de crescimento sendo dependente de transfusão de hemácias. Neste momento a citogenética em células de medula óssea por bandeamento GTG detectou 46,XY,t(11;16)(q23;q24)[5]/46,XY[20] (Figura 1), sendo confirmado em 60% das 200 células analisadas por hibridização *in situ* por fluorescência (FISH). Foi classificado pelo Sistema Internacional de Escala Prognóstica com alto risco com pontuação de 5,5. Fez 5 ciclos de decitabina, demonstrando melhora clínica e apresentando redução do clone citogeneticamente anormal, sendo indicado ao transplante de células tronco hematopoéticas alogênico. Contudo, encontra-se sem doador compatível e após 7 meses de tratamento com decitabina, o paciente voltou a apresentar anemia sendo observado 2% de blastos no sangue periférico. Foi então submetido à nova avaliação de medula óssea, sendo observado mielograma com SMD-EB-1 e imunofenotipagem evidenciando 7,7% de blastos mieloides CD4 positivos/CD33+/CD13+/CD34+/CD117+/HLA-DR+/CD38+ e negativa para CD15 (Figura 2), compatível SMD-EB-1. Manteve o padrão cariótico, com redução das células alteradas (45% por FISH) (Figura 3) e manteve o IPSS-R como alto risco com pontuação 5,0.

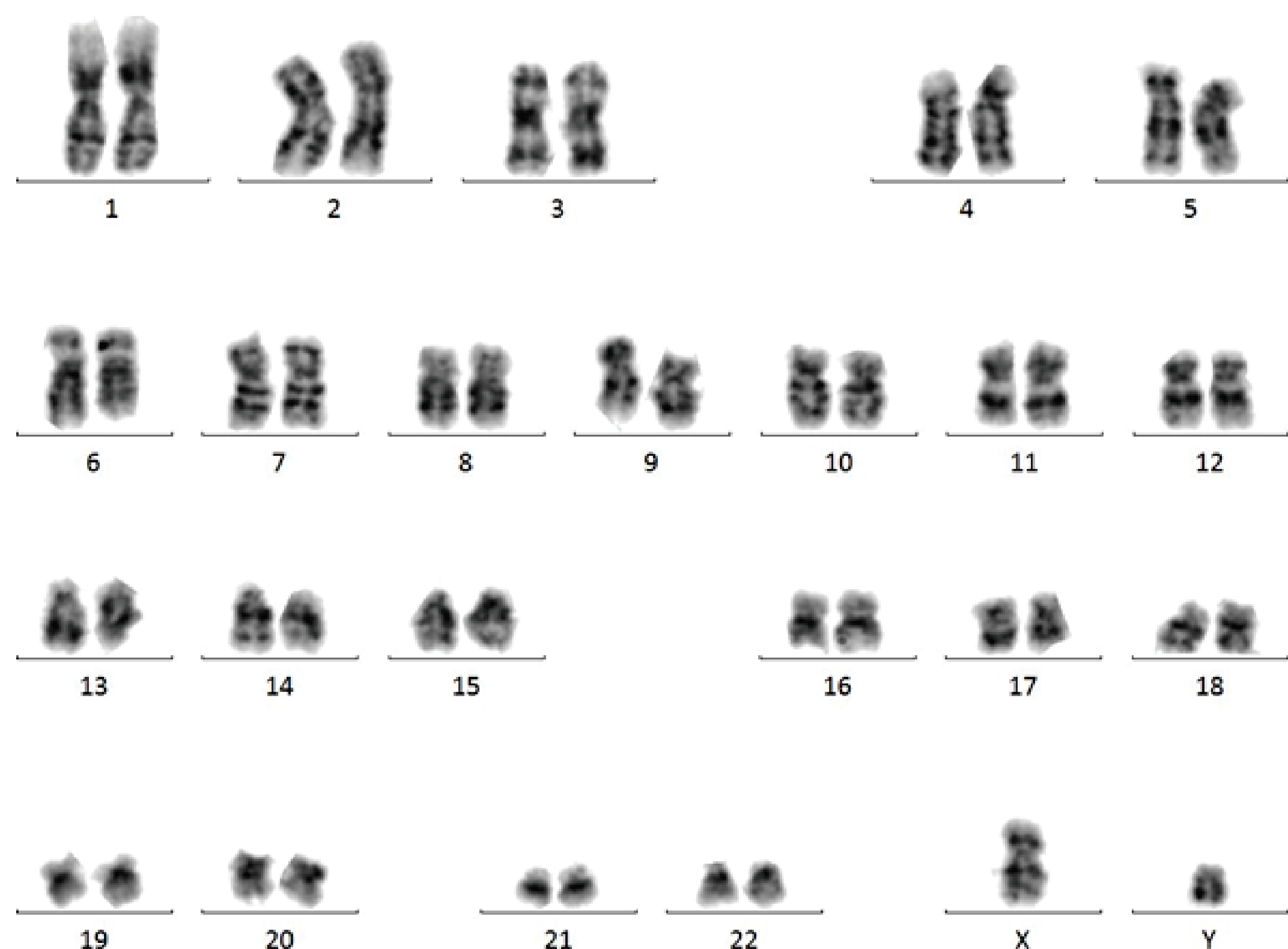


Figura 1 : Nova Translocação Cromossômica envolvendo o gene *KMT2A*. Citogenética por bandeamento GTG: 46,XY,t(11;16)(q23;q24)[5]/46,XY[20].

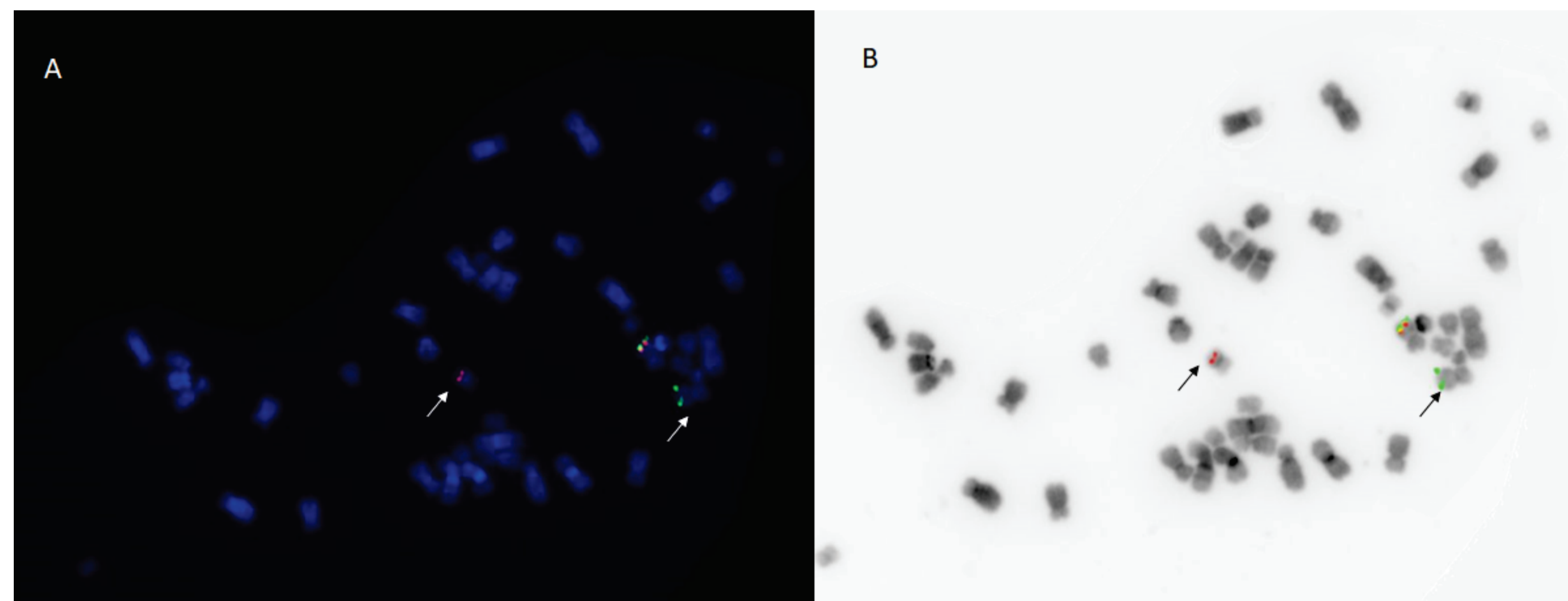


Figura 2: Hibridização *in situ* por Fluorescência confirmou o rearranjo cromossômico envolvendo o gene *KMT2A*. Análise utilizando a sonda para o gene *KMT2A* (LSI *KMT2A* Dual Color break apart rearrangement probe Vysis), FISH em uma metáfase mostrando o rearranjo cromossômico envolvendo o gene *KMT2A* (11q23) e o cromossomo 16.

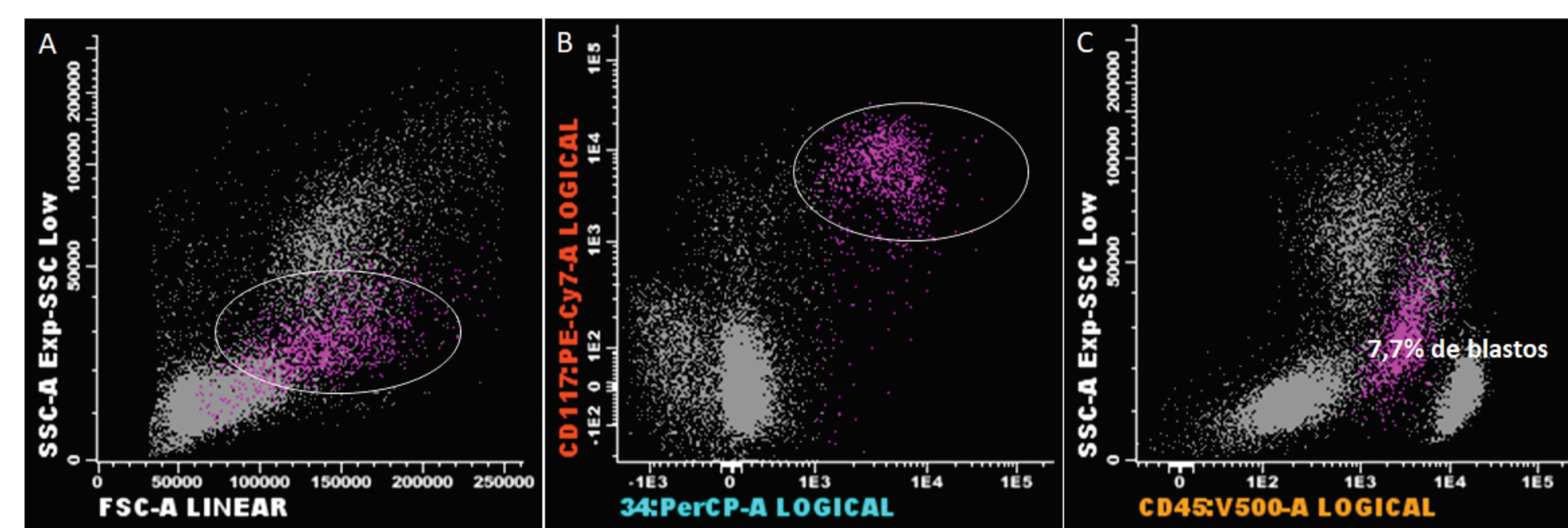


Figura 3: Imunofenotipagem do paciente após em tratamento com decitabina.

DISCUSSÃO

O gene *KMT2A* localiza-se na região cromossômica 11q23 e está envolvido em vários rearranjos cromossômicos em leucemias agudas em pacientes pediátricos ou expostos à inibidores de topoisomerases II, sendo raro os rearranjos deste gene em SMD *de novo*. Em nosso estudo descrevemos a translocação cromossômica t(11;16)(q23;q24) em um adulto jovem com SMD *de novo*. Os rearranjos cromossômicos com o gene *KMT2A* geram uma proteína aberrante que leva a mudanças significativas na assinatura da metilação nas histonas. Foram identificados 94 genes parceiros em translocações envolvendo o *KMT2A* dos quais um terço é recorrente. Contudo, somente um estudo até o momento descreve a t(11;16)(q23;q24) em uma recidiva de LMA- M5 em um paciente pediátrico. Na região 16q24, localiza-se o *USP10* que pertence a família de proteases específicas de ubiquitina e tem um papel fundamental na manutenção das células tronco hematopoéticas, inibindo a apoptose por redução de espécies reativas de oxigênio. Sua deficiência em camundongos leva ao aumento da apoptose em células-tronco hematopoéticas ocasionando pancitopenia. Provavelmente, o rearranjo cromossômico envolvendo os genes *KMT2A* e *USP10* pode estar associado diretamente com o desenvolvimento das citopenias e displasias observados em nosso paciente sendo responsável pelo prognóstico de alto risco.

CONCLUSÃO

O presente estudo relata pela primeira vez a t(11;16)(q23;q24) em um adulto jovem com SMD *de novo*, sugerindo a fusão dos genes *KMT2A/USP10*.

APOIO FINANCEIRO: Ministério da Saúde (INCA) e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).