

Alython Araujo Chung Filho¹, Gisele Dallapicola Brisson¹, Tállita Meciany Farias Vieira¹, Maria do Socorro Pombo-de-Oliveira¹
¹Programa de Hematologia-Oncologia Pediátrico, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, Brasil.

INTRODUÇÃO

A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é a neoplasia maligna mais comum na faixa etária pediátrica, sendo importante causa de mortes entre crianças e adolescentes. A etiologia desta doença permanece desconhecida para a maior parte dos casos. Diversos estudos têm associado polimorfismos em genes do metabolismo dos folatos ao risco para LLA pediátrica. Dentre eles, *MTHFR* C677T tem sido amplamente investigado, embora os estudos anteriores tenham apresentado resultados conflitantes. O gene *MTHFR* codifica a enzima metileno-tetrahidrofolato redutase, que converte metileno-tetrahidrofolato em metil-tetrahidrofolato, cofatores respectivamente na síntese de purinas e na metilação de DNA e histonas. A figura 1 resume o papel deste polimorfismo em processos potencialmente relacionados à leucemogênese.

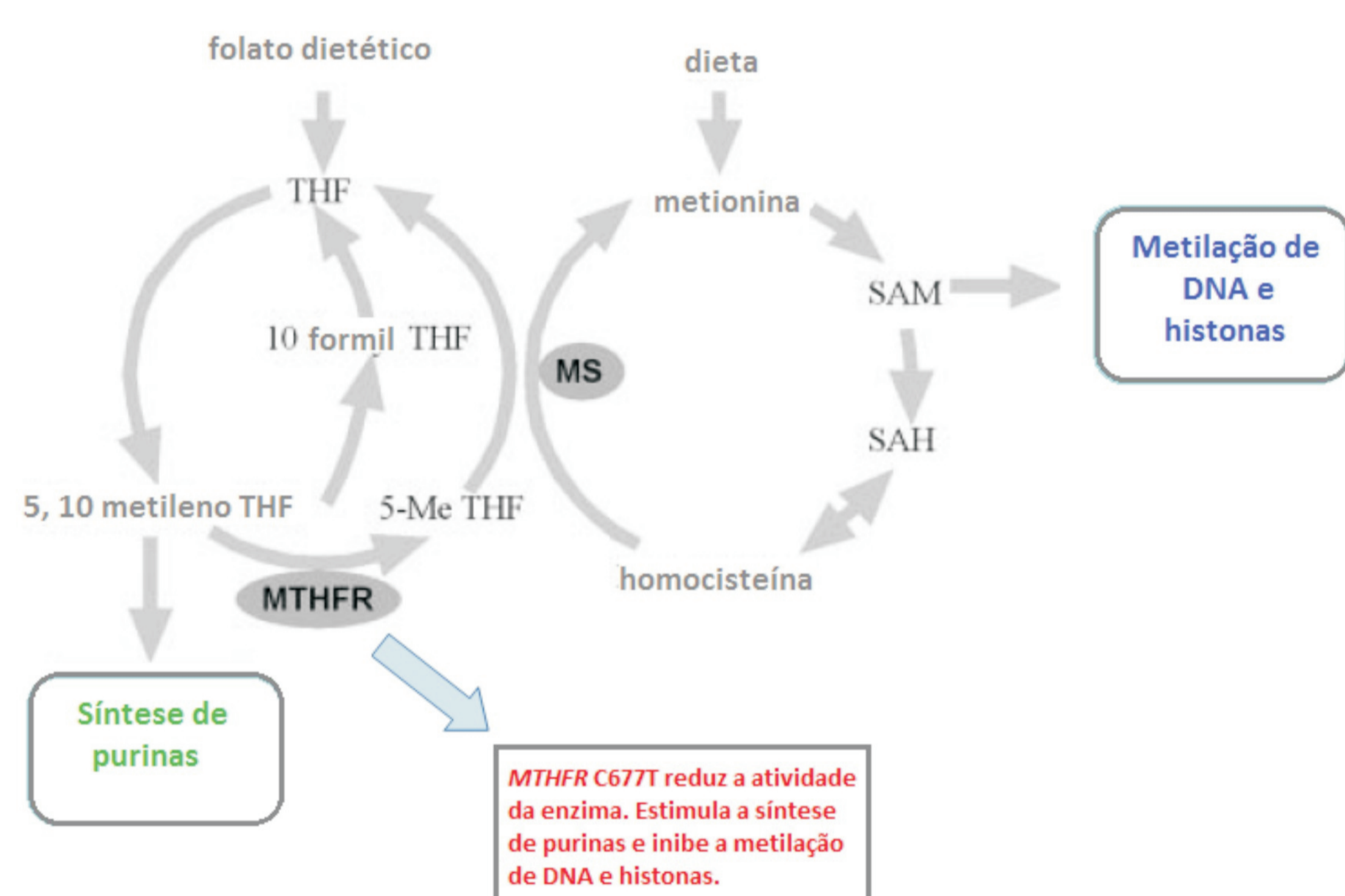


Figura 1: Ciclo dos folatos e alterações relacionadas à presença de *MTHFR* C677T (Adaptado de Yang *et al.*, 2011).

OBJETIVO

Investigar a associação do polimorfismo *MTHFR* C677T com risco para LLA em crianças e adolescentes brasileiros.

METODOLOGIA

Este foi um estudo caso-controle que incluiu 1084 pacientes com idade inferior a 21 anos, diagnosticados com LLA entre 2002 e 2015, provenientes de diversas regiões brasileiras, além de 387 controles sem histórico de leucemias. Foi extraído DNA de sangue periférico ou medula óssea e realizada a genotipagem para *MTHFR* C677T através de PCR-RFLP. As frequências genotípicas foram comparadas entre os grupos por teste qui-quadrado e foram calculadas razões de chances (OR), com intervalos de confiança de 95% (95%IC). Foi considerado significativo p-valor <0,05.

RESULTADOS

A média de idade dos casos foi de 63,3 meses, enquanto que a dos controles foi de 57,4 meses. Em relação aos controles, os casos tiveram menor proporção de brancos (43,4% vs 50,1%) e maior proporção de crianças provenientes das regiões Norte e Nordeste (46,3% vs 29,9%) (Tabela 1). Entre os subtipos imunofenotípicos, 20,4% dos casos apresentaram LLA pró-B (CD10-), 73% LLA-c ou LLA pré-B (CD10+), e 6,3%, LLA T. As frequências genotípicas encontradas entre os controles estiveram em conformidade com o equilíbrio de Hardy-Weinberg ($p=0,13$). Em análise caso-controle, *MTHFR* C677T não teve associação significativa com risco para LLA (CC vs. CT, OR 1,08 95%IC 0,84–1,39; CC vs. TT, OR 0,73 95%IC 0,47–1,10). Quando realizada análise estratificada por sexo, cor de pele e subtipos de leucemia, observou-se associação de proteção próxima da significância, entre a presença do genótipo homocigoto variante e o risco para LLA pediátrica em pacientes com cor de pele branca (OR 0,56 95%IC 0,30–1,02) e sexo feminino (OR 0,54 95%IC 0,28–1,01). Entre meninas brancas, o genótipo TT conferiu proteção (OR 0,30 95%IC 0,13–0,70 $p=0,006$). Estes dados estão sumarizados na Tabela 2.

Tabela 1: Características demográficas e frequências alélicas de casos e controles

	Casos, n (%)	Controles, n (%)	p-valor
Total	1084	387	
Média das idades (Anos)	5,3	4,8	
Sexo			
Masculino	595 (54,9)	188 (49,0)	
Feminino	489 (45,1)	194 (51,0)	0,0559
Cor da pele			
Branco	471 (43,4)	194 (50,1)	
Não-branco	612 (56,6)	193 (49,9)	0,0232
Região			
Norte-Nordeste	472(46,3)	49 (29,9)	
Sul-Sudeste	332(32,5)	93 (51,2)	
Centro-Oeste	216 (21,2)	22 (13,4)	< 0,0001
Frequências Alélicas			
<i>MTHFR</i> 677 C	0,73	0,72	
<i>MTHFR</i> 677 T	0,27	0,28	

Abreviações: n, número;

Tabela 2: Associação entre o polimorfismo *MTHFR* C677T e o risco para LLA pediátrica por subtipo imunofenotípico, cor de pele e sexo.

Genótipos	Casos, n (%)	Controles, n (%)	OR (IC 95%)	p-valor
Total				
CC	536 (53,0)	203 (53,3)	1,00	
CT	406 (40,2)	142 (37,3)	1,08 (0,84 – 1,39)	0,533
TT	69 (6,8)	36 (9,4)	0,73 (0,47 – 1,10)	0,147
CT+TT	475 (47,0)	178 (46,7)	1,01 (0,80 – 1,28)	0,930
LLA pró-B				
CC	86 (49,7)	203 (53,3)	1,00	
CT	76 (43,9)	142 (37,3)	1,26 (0,87 – 1,84)	0,249
TT	11 (6,4)	36 (9,4)	0,72 (0,35 – 1,48)	0,488
CT+TT	87 (50,3)	178 (46,7)	1,15 (0,801 – 1,65)	0,463
LLA pré-B + LLA-c				
CC	325 (52,3)	203 (53,3)	1,00	
CT	251 (40,4)	142 (37,3)	1,10 (0,84 – 1,45)	0,492
TT	45 (7,3)	36 (9,4)	0,78 (0,49 – 1,25)	0,329
CT+TT	296 (47,7)	178 (46,7)	1,04 (0,80 – 1,34)	0,795
LLA T				
CC	32(60,4)	203 (53,3)	1,00	
CT	18(33,9)	142 (37,3)	0,80 (0,43 – 1,49)	0,540
TT	3(5,7)	36 (9,4)	0,53 (0,15 – 1,82)	0,438
CT+TT	21(39,6)	178 (46,7)	0,75 (0,42 – 1,35)	0,379
Branco				
CC	208 (47,9)	95(49,7)	1,00	
CT	198 (45,6)	73(38,2)	1,24 (0,86 – 1,78)	0,270
TT	28 (6,5)	23(12,1)	0,56 (0,30 – 1,02)	0,076
CT+TT	226 (52,0)	96(50,3)	1,08 (0,76 – 1,51)	0,728
Não brancos				
CC	328 (56,9)	108 (56,8)	1,00	
CT	207 (35,9)	69 (36,3)	0,99 (0,70 – 1,40)	1,000
TT	41 (7,1)	13 (6,9)	1,04 (0,54 – 2,01)	1,000
CT+TT	248 ()	82 (43,2)	1,00 (0,72 – 1,39)	1,000
Meninas				
CC	245 (54,7)	96 (50,5)	1,00	
CT	177 (39,5)	75 (39,5)	0,92 (0,65 – 1,32)	0,714
TT	26 (5,8)	19 (10,0)	0,54 (0,28 – 1,01)	0,058
CT+TT	203 (45,3)	94(49,5)	0,85 (0,60 – 1,19)	0,341
Meninos				
CC	291 (51,7)	104 (55,9)	1,00	
CT	229 (40,7)	67 (36,0)	1,22 (0,86 – 1,74)	0,286
TT	43 (7,6)	15 (8,1)	1,03 (0,55 – 1,92)	1,000
CT+TT	272 (48,3)	82 (44,1)	1,19 (0,85 – 1,66)	0,352
Meninas brancas				
CC	97 (53,0)	38 (53,3)	1,00	
CT	83 (40,2)	38 (37,3)	0,86 (0,50 – 1,5)	0,579
TT	11 (6,8)	14 (9,4)	0,31 (0,13 – 0,74)	0,006
CT+TT	94 (47,0)	52 (46,7)	0,71 (0,43 – 1,17)	0,180

Abreviações: n, número; 1,0 grupo de referência; OR, Odds ratio; IC, Intervalo de confiança.

CONCLUSÃO

A presença do genótipo *MTHFR* 677-TT foi inversamente associado ao risco para LLA entre meninas de cor de pele branca. Este resultado contribui para a compreensão da etiologia da LLA pediátrica e de suas especificidades na população brasileira.