

Perfil Citogenético e mutacional do gene FLT3 em 70 casos de leucemia mielóide aguda da infância

Amanda Faria de Figueiredo¹, Andre Luis Mencialha², Roberto Capela^{1,3}, Elaine Cifoni¹, Angelica Caetano Moreti¹, Elizete Nogueira dos Santos¹, Thomas Liehr⁴, Raul Ribeiro⁵, Maria Luiza Macedo Silva^{1,3}

1. Laboratório de Citogenética, Centro de Transplante de Medula Óssea, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil; 2. Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Departamento de Biofísica e Biometria (DBB), Rio de Janeiro, RJ, Brazil; 3. Programa de Pós Graduação em Oncologia, Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, RJ, Brasil; 4. Instituto de Genética Humana, Hospital da Universidade de Jena, Jena, Alemanha; 5. Departamento de Oncologia, Hospital St Jude Children's, Memphis, Tennessee, Estados Unidos

INTRODUÇÃO

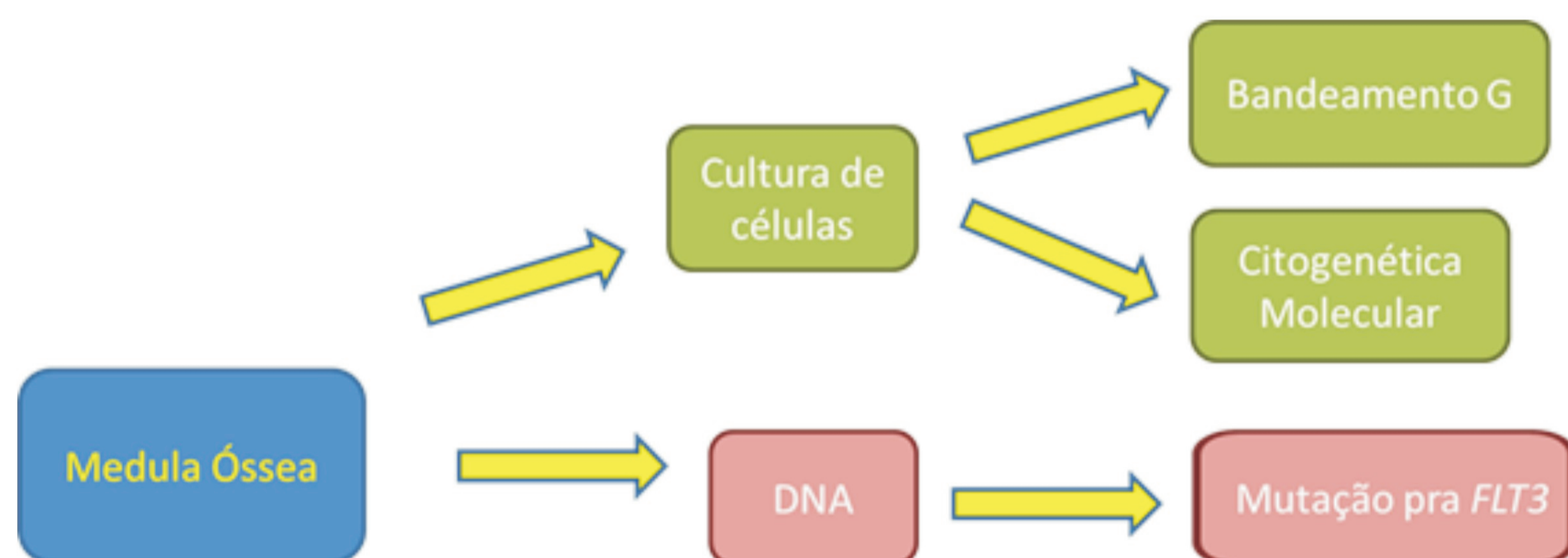
A Leucemia Promielocítica Aguda (LPA) é caracterizada pela expressão do oncogene *PML/RARA*, que é produto da translocação entre os cromossomos 15 e 17. Na infância, a LPA é rara, podendo acometer cerca de 2-10% dos casos pediátricos. Mutações que levam a ativação constitutiva do gene *FLT3* são frequentes em pacientes com LPA e estão relacionadas com um pior desfecho da doença. Porém, o papel da mutação do tipo *in tandem (ITD)* do gene *FLT3* na infância e a sua incidência tanto na LPA como na LMA pediátrica ainda precisam ser estabelecidos.

OBJETIVOS

Então, neste estudo, investigamos a frequência da mutação *FLT3-ITD* em uma população de LPA e de LMA pediátricas.

MATERIAIS E MÉTODOS

De março de 2007 a março de 2014, foram estudados 31 casos de LPA e 39 casos de LMA de crianças através de técnicas moleculares com a finalidade de descrever o perfil cromossômico e o perfil genético da LMA da infância brasileira.



RESULTADOS

A mutação *FLT3-ITD* foi observada em 43% dos casos de LPA e em 25% dos casos de LMA estudados. Nos casos positivos para a mutação *FLT3-ITD*, a presença de somente um alelo envolvido foi a mais frequente em ambos os grupos (LPA, 69%; LMA, 87.5%). A mutação *FLT3-ITD* foi mais frequente nos casos de LPA clássica (77%), enquanto que na LMA, foi mais frequente nos casos com morfologia compatível com a M5 (62.5%). E a mediana de idade dos pacientes com a mutação *FLT3-ITD* foi, respectivamente, 9.5 anos e 5.5 anos ($p=0.57$; $p=0.53$). Com relação ao sexo, houve uma predominância do sexo masculino em ambos os subtipos ($p=0.65$; $p=0.92$). A mediana da contagem leucocitária foi $58.9 \times 10^9/L$ na LPA e $40 \times 10^9/L$ na LMA. Sendo possível estabelecer uma correlação entre a presença de *FLT3-ITD* e a alta contagem leucocitária na LPA pediátrica ($p=0.0045$; $p=0.45$ na LMA). Já com relação às plaquetas, a mediana foi de 37.5×10^9 e 84×10^9 ($p=0.31$; $p=0.057$). Na LPA, a morte precoce foi observada em 9 casos e 5 deles apresentaram a mutação *FLT3*. Já na LMA, somente 5 mortes ocorrem durante os 30 dias seguidos ao diagnóstico e somente 1 delas apresentou a mutação *FLT3-ITD*. Todos os valores das variáveis dos casos de LPA estão na tabela 1 e os de LMA estão na tabela 2.

Tabela 1. Correlação entre as variáveis clínicas e a mutação do gene *FLT3* nos pacientes com LPA que foram positivos para a fusão gênica *PML/RARA*

Variáveis	FLT3-ITD	N	Mediana	Valor de p
Idade	Positivo	13	9,5	0,57
	Negativo	17	11	
Leucometria ($\times 10^9/L$)	Positivo	13	58,9	0,0045
	Negativo	17	7,0	
Hb(g/dL)	Positivo	13	7,7	0,63
	Negativo	17	8,1	
Plaquetas ($\times 10^9/L$)	Positivo	13	37,5	0,31
	Negativo	17	20	
Morte Precoce (days)	Positivo	13	2	0,36
	Negativo	17	16,5	
Tempo de Protrombina	Positivo	13	15,8	0,072
	Negativo	17	15,05	
Tempo de Tromboplastina	Positivo	13	27,4	0,02
	Negativo	17	30	

Tabela 2. Correlação entre as variáveis clínicas e a mutação do gene *FLT3* nos pacientes com LMA

Variáveis	FLT3-ITD	N	Mediana	Valor de p
Idade	Positivo	8	5,5	0,92
	Negativo	27	5	
Leucometria ($\times 10^9/L$)	Positivo	8	40	0,45
	Negativo	27	68,6	
Hb(g/dL)	Positivo	8	10,8	0,01
	Negativo	27	8,5	
Plaquetas ($\times 10^9/L$)	Positivo	8	49,5	0,057
	Negativo	27	84	
Morte precoce (days)	Positivo	1	20	0,94
	Negativo	4	17	
Tempo de Protombina	Positivo	3	16,1	0,05
	Negativo	17	13,9	
Tempo de tromboplastina	Positivo	2	29,25	0,36
	Negativo	19	31,1	

CONCLUSÃO

Nossos resultados puderam demonstrar uma alta incidência da mutação *FLT3-ITD* na LPA e na LMA pediátrica. Assim como, foi possível sugerir que a LPA e LMA com a mutação *FLT3-ITD* representam um grupo distinto com características clínicas específicas.