

LLA em portadores de Síndrome de Down e *TEL/AML1*(ETV6/RUNX1) *Acute lymphoblastic leukemia in Down syndrome and TEL/AML1(ETV6/RUNX1)*

Maria de Lourdes L. F. Chauffaille

A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é o câncer mais frequente em crianças.¹ Felizmente, nas últimas décadas, houve evidente melhora nos resultados de tratamento dessa doença graças ao uso combinado de agentes quimioterápicos e à diligente identificação de fatores prognósticos, que direcionam para o uso de regimes terapêuticos mais ou menos agressivos na dependência das características observadas.¹ Dentre os fatores prognósticos destacam-se as alterações genéticas.² Uma das aberrações cromossômicas identificadas como indicativa de prognóstico altamente favorável é a t(12;21), que cria um gene de fusão que inclui a porção 5' do gene *TEL* (ETV6) no cromossomo 12 e a região codificante do gene *AML1* (RUNX1) no 21.¹ A proteína de fusão decorrente inibe a atividade transcricional normal mediada por *AML1*, resultando em alteração na capacidade de autorrenovação e de diferenciação das células precursoras hematopoéticas.¹ Acredita-se, nos casos que portam a *TEL/AML1* (ETV6/RUNX1), que essa fusão seja o primeiro passo na leucemogênese ao dotar a célula pré-leucêmica com propriedade de autorrenovação e sobrevivência.³ Essa translocação não é detectada pelo cariótipo por banda G, pois as regiões cromossômicas envolvidas são idênticas do ponto de vista citogenético, mas o rearranjo é observado por hibridação *in situ* por fluorescência (FISH) ou por RT-PCR. A fusão *TEL/AML1* responde por até 25%-50% dos casos de LLA-B de crianças e por 10% de adultos.¹ Em estudo conduzido no Brasil, esta anormalidade foi detectada em 19% das LLA com idade entre 6 meses e 16 anos.⁴

A síndrome de Down (SD) é causada pela trissomia do cromossomo 21 e está associada a várias características fenotípicas.⁵ A incidência da trissomia 21 é influenciada pela idade materna e difere entre as populações, variando de 1:319 até 1:1000 nascidos vivos.⁵

Muito se avançou na terapia para melhorar a função cognitiva dos portadores de SD e no entendimento do conteúdo gênico da trissomia 21. Além disso, medidas de inclusão social permitiram aumento na expectativa de vida de SD, de tal modo que, em países desenvolvidos, a vida média deles chega a mais de 55 anos.⁵

Portadores de SD têm frequência aumentada de LLA, de leucemia megacarioblástica aguda e de carcinoma de testículo, enquanto o risco de desenvolverem tumores sólidos está diminuído.⁵

A estimativa é de que LLA em portadores de SD (LLA-SD) corresponda de 1% a 3% de todas as LLA.⁶ Dentre 173 casos de LLA, ao diagnóstico, que tiveram cariótipo e imunofenótipo analisados no Fleury- Medicina e Saúde, entre janeiro de 1997 e dezembro de 2005, 1,7% eram LLA-SD (dados não publicados). A distribuição etária e o imunofenótipo em LLA-SD são iguais às da LLA comum de precursor B que ocorre nas demais crianças.⁶

No entanto, os fenômenos genéticos envolvidos na LLA-SD ainda não são conhecidos.⁵ Vários estudos mostram casos de LLA-SD com anomalias cromossômicas clonais, mutações resultantes em ganho de função no JAK2 e deleções submicroscópicas de genes, tais como *TEL* (ETV6), *CDKN2A* e *PAX5*.⁵ Como trissomia e tetrassomia do 21 são alterações adquiridas frequentes em LLA, especula-se que a trissomia constitucional e a somática do 21 possam facilitar a leucemogênese de modo semelhante.⁶ Um evento genético específico, como, por exemplo, a mutação JAK2 ou o cromossomo X extranumerário, pode cooperar com a trissomia 21 na indução da leucemia. Seria um modelo similar à cooperação entre mutação GATA1 e doença mieloproliferativa em SD.⁶

No tocante à prevalência de *TEL/AML1* (ETV6/RUNX1) em LLA-SD, trabalhos demonstram uma frequência baixa, em torno de 2% a 5%.^{6,7} A relação entre LLA-SD e *TEL/AML1* poderia oferecer alguma luz à interpretação dos fenômenos subjacentes. Nesse contexto, observar as características da LLA-SD em nosso meio é muito bem-vinda. E é precisamente isso que Zen e colaboradores⁹ fazem ao apresentar quatro casos de crianças com LLA-SD nas quais, além da pesquisa da fusão *TEL/AML1*, foram avaliadas as características clínicas, resposta terapêutica e alterações cromossômicas. É interessante notar, ressalvado o pequeno número de casos, que não houve diferenças com o relatado na literatura.

De qualquer forma, o assunto não se esgota aqui, e esse manuscrito projeta anseios para que mais estudos sejam conduzidos nessa área e que outras tantas questões sejam elucidadas, a exemplo da amplificação intracromossômica do 21, também identificável por FISH *TEL/AML1*.⁸

Oxalá num futuro próximo tenhamos maior compreensão dos mecanismos envolvidos na LLA-SD que possam pavimentar o desenvolvimento de alternativas terapêuticas ou mesmo profiláticas.

Referências Bibliográficas

1. Pui CH, Evans WE. Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia N Engl J Med. 2006;354:166-78.
2. Harrison CJ. Cytogenetics of paediatric and adolescent acute lymphoblastic leukaemia. Br J Haematol. 2009;144(2):147-56.
3. Pui CH, Robinson L, Cook AT. Acute lymphoblastic leukemia. Lancet. 2008;371:1030-43.
4. Zen PRG, Paskulin GA. Prevalência em nosso meio da translocação (12;21)(p13;q22) em LLA da infância identificada através da FISH com sondas de DNA para o rearranjo *TEL/AML1*. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2009;31:119-120.
5. Wiseman FK, Alford KA, Tybulewicz VLJ, Fisher EMC. Down syndrome-recent progress and future prospects. Hum Mol Genet. 2009;18(R1):R75-R83.

6. Malinge S, Izraeli S, Crispino JD. Insights into the manifestations, outcomes, and mechanisms of leukemogenesis in Down syndrome. *Blood*. 2009;113:2619-28.
7. Arico M, Ziino O, Valsecchi MG, Cazzaniga G, Baronci C, Messina C, *et al*; Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP). Acute lymphoblastic leukemia and Down syndrome: presentinf features and treatment outcome in the experience of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP). *Cancer*. 2008;113(3):51.
8. Strefford JC, Delft FWD, Robinson HM, Worley H, Yiannikouris O, Selzer R, *et al*. Complex genomic alterations and gene expression in acute lymphoblastic leukemia with intrachromosomal amplification of chromosome 21. *PNAS*. 2006; 103(21):8167-72.
9. Zen PRG, Daudt LE, Rosa RFM, Paskulin GA. Evolução clínica e fusão *TEL/AML1* em pacientes pediátricos com síndrome de Down e leucemia linfoblástica aguda. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter*. 2009; 31(5):321-325.

Avaliação: O tema abordado foi sugerido e avaliado pelo editor.

Recebido: 14/06/2009

Aceito: 30/06/2009

Profa. Associada, Disciplina de Hematologia e Hemoterapia, Escola Paulista de Medicina, Unifesp. Assessora Médica para Hematologia e Citogenética, Fleury – Medicina e Saúde

Correspondência: Maria de Lourdes L. Ferrari Chauffaille
 Disciplina de Hematologia e Hemoterapia
 Rua Botucatu 740, 3º andar – Vila Mariana
 04023-900 – São Paulo-SP – Brasil
 E-mail: chauffaill@hemato.epm.br
