



PERFIL GENÉTICO DAS LEUCEMIAS AGUDAS: UM ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO DAS MUTAÇÕES MAIS FREQUENTES

GENETIC PROFILE OF ACUTE LEUKEMIAS: AN EPIDEMIOLOGICAL STUDY OF THE MOST FREQUENT MUTATIONS

Amanda Chagas Amorim Cerqueira¹
João Luiz Serra de Araujo Júnior²
Ana Carolina Santana de Oliveira³

¹Unidade de Ensino Superior de Feira de Santana - UNEF. Graduanda em Biomedicina, email: amandachagas.a@gmail.com

²Unidade de Ensino Superior de Feira de Santana - UNEF. Graduando em Biomedicina, email: joaoaraujo.biomed@gmail.com

³Unidade de Ensino Superior de Feira de Santana - UNEF. Professora Doutora, email: anacarolinaoliveira@unef.edu.br

RESUMO

Este estudo explora o perfil epidemiológico das alterações genéticas em leucemias agudas, destacando mutações como ETV6-RUNX1, FLT3-ITD e TP53, entre outras. Essas mutações têm impacto crucial no prognóstico e tratamento, reforçando a importância da medicina de precisão. A análise genética permite tratamentos mais eficazes e personalizados, especialmente em pacientes com prognósticos desfavoráveis.

Palavras-chave: Leucemia aguda, mutações genéticas, translocações cromossômicas, prognóstico.

ABSTRACT

This study explores the epidemiological profile of genetic alterations in acute leukemias, highlighting mutations such as ETV6-RUNX1, FLT3-ITD, and TP53, among others. These mutations play a crucial role in prognosis and treatment, reinforcing the importance of precision medicine. Genetic analysis enables more effective and personalized treatments, especially for patients with unfavorable prognoses.

Keywords: Acute leukemia, genetic mutations, chromosomal translocations, prognosis.

INTRODUÇÃO

As leucemias agudas representam um grupo heterogêneo de neoplasias hematológicas caracterizadas pela proliferação descontrolada de células precursoras na medula óssea, o que compromete significativamente a hematopoese normal. A etiologia dessas doenças envolve uma complexa interação entre fatores ambientais e, sobretudo, genéticos, sendo as alterações no material genético elementos centrais na patogênese e evolução clínica dos casos. Diante desse cenário, o presente artigo propõe uma análise do perfil epidemiológico das principais



mutações genéticas associadas às leucemias agudas, visando compreender sua distribuição, frequência e implicações prognósticas. O avanço no conhecimento dessas alterações tem se mostrado essencial para a medicina de precisão, possibilitando a individualização terapêutica e o desenvolvimento de tratamentos direcionados, que aumentam as chances de sucesso clínico e diminuem os efeitos adversos.

A literatura científica tem demonstrado que as leucemias agudas apresentam um amplo espectro de alterações genéticas e cromossômicas, cujas características variam conforme o subtipo da doença, a faixa etária dos pacientes e outros fatores clínicos. Translocações como a $t(12;21)(p13;q22)$, que resulta na fusão ETV6-RUNX1, são comuns na leucemia linfoblástica aguda infantil e associadas a um bom prognóstico, enquanto a presença do cromossomo Filadélfia $t(9;22)(q34;q11)$, associado à fusão BCR-ABL1, é mais frequente em adultos e indica um desfecho clínico mais desfavorável. Na leucemia mieloide aguda, mutações nos genes FLT3-ITD e NPM1 assumem importância significativa na estratificação do risco, influenciando diretamente as decisões terapêuticas.

Alterações nos genes TP53 e IKZF1 também merecem destaque, por estarem frequentemente associadas à resistência ao tratamento e à baixa sobrevida, especialmente em casos secundários ou com recidiva. Assim, este estudo visa correlacionar essas mutações com dados epidemiológicos, de modo a contribuir para uma abordagem mais precisa e eficiente no manejo clínico das leucemias agudas.

METODOLOGIA

A pesquisa foi conduzida com uma abordagem descritiva e exploratória, fundamentada em uma revisão integrativa da literatura científica. Inicialmente, foram coletados dados a partir de artigos revisados por pares, abordando as mutações genéticas e cromossômicas associadas às leucemias agudas, com ênfase nas publicações dos últimos cinco anos. As bases de dados utilizadas para a coleta de informações incluíram PubMed, Web of Science e SciELO. Os principais descritores



empregados na busca foram: “Acute leukemia”, “genetic mutations” e “chromosomal translocations”. Esses descritores foram combinados de maneira a abranger as variáveis de interesse e garantir a inclusão de estudos relevantes para o tema investigado, integrando também seus sinônimos em inglês e utilizando o operador booleano AND.

A seleção dos estudos seguiu critérios rigorosos de inclusão e exclusão: apenas artigos que tratavam diretamente de mutações gênicas e cromossômicas em leucemias agudas (LLA e LMA), publicados em inglês e português, e que incluíam dados epidemiológicos ou clínicos sobre a frequência e impacto prognóstico das mutações, foram incluídos. Foram excluídos artigos de revisões sem dados clínicos ou moleculares robustos, bem como estudos com enfoque em outras doenças hematológicas ou sem relevância direta para o tema central.

Os dados foram organizados em uma matriz de análise, classificando mutações mais comuns, incidência e impacto prognóstico. Ferramentas como Excel foram usadas para criar tabelas que facilitam a visualização dos resultados. O foco foi correlacionar as mutações genéticas com o perfil epidemiológico e explorar o impacto clínico dessas alterações.

ANÁLISE E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Os resultados obtidos mostraram que as mutações e translocações mais comuns desenvolvem leucemias agudas que variam entre a leucemia linfoblástica aguda (LLA) e a leucemia mieloide aguda (LMA). Na LLA, a translocação t(12;21) (ETV6-RUNX1) foi a mais prevalente, encontrada em 20-25% dos casos de LLA infantil, enquanto a mutação no gene PAX5 ocorreu em cerca de 30% dos casos de LLA de linhagem B. No caso da LMA, as mutações mais comuns foram a FLT3-ITD, presente em aproximadamente 30% dos casos, e a mutação no gene NPM1, encontrada em 25-30% dos pacientes (Papaemmanuil *et al.*, 2016).

A discussão aborda a correlação dessas mutações com o prognóstico dos pacientes. Por exemplo, a translocação t(12;21) em LLA infantil está associada a um bom prognóstico, enquanto a presença de BCR-ABL1 (cromossomo Filadélfia),



embora menos comum em crianças (3-5%), indica um prognóstico pior, especialmente em adultos (20-30%) (Inaba et al., 2020). Em relação à LMA, a mutação FLT3-ITD, apesar de ser comum, está associada a alta taxa de recidiva e mau prognóstico, enquanto a mutação NPM1, quando isolada, é um indicador de desfecho favorável (Patel et al., 2016).

Estes resultados estão alinhados com estudos anteriores, como os de Inaba e Mullighan (2020), que destacam a importância das mutações genéticas para a classificação e tratamento personalizado das leucemias agudas. Além disso, a relevância de mutações como a TP53 em leucemias secundárias ou com cariótipos complexos, embora menos comum (5-10% dos casos), reforça o papel dessas alterações genéticas no agravamento do prognóstico, corroborando achados de Genovese e Schlenk (2021).

Adicionalmente, a presença de arranjos cromossômicos complexos, com múltiplas alterações, também contribui para um prognóstico desfavorável. Essas anomalias, que envolvem a perda, duplicação ou translocação de grandes porções cromossômicas, são um indicativo de instabilidade genômica significativa. Em muitos casos de leucemia e outras neoplasias hematológicas, cariótipos complexos estão associados à resistência ao tratamento e a uma progressão mais agressiva da doença, ressaltando a importância da análise detalhada do perfil genético para direcionar terapias mais eficazes e personalizadas (Hennawi M et al., 2022).

Observações importantes incluem a alta incidência da mutação no gene PAX5 em LLA de linhagem B, que demonstra ser uma das mutações mais prevalentes nessa categoria. Descobertas inesperadas surgiram na análise da leucemia promielocítica aguda (LPA), onde a fusão PML-RARA, presente em 5-10% dos casos de LMA, mostrou uma resposta particularmente eficaz ao tratamento com ácido all-trans retinoico (ATRA), diferenciando-a das outras formas de LMA quanto ao tratamento e prognóstico (Lo-coco et al., 2016).

Por mais que certos tipos de leucemias agudas sejam menos frequentes é indispensável à sua catalogação mapeamento cromossômico para desenvolver técnicas mais avançadas que possam melhorar os prognósticos de pacientes que



possuem baixa probabilidade de resposta durante o tratamento. gene TP53 está presente entre 5-10% dos casos leucêmicos porém com alto impacto no diagnóstico, provando que é necessário um estudo mais amplo de suas características (Arber DA *et al.*, 2022).

As implicações práticas dessas descobertas reforçam a relevância da medicina de precisão, que possibilita a criação de planos terapêuticos baseados no perfil genético individual de cada paciente. A análise de mutações como TP53 e IKZF1, embora menos comuns, também aponta para áreas de atenção no tratamento de subgrupos específicos com prognóstico desfavorável (Burnett *et al.*, 2018).

Além das mutações mencionadas, é importante destacar o papel das alterações epigenéticas na progressão das leucemias agudas, particularmente em LMA. Alterações em genes como DNMT3A, TET2 e ASXL1, que regulam a metilação do DNA e a remodelação da cromatina, foram identificadas como recorrentes em subgrupos de LMA. Essas mutações, embora não diretamente relacionadas à sinalização celular ou proliferação tumoral, impactam a expressão gênica, promovendo a resistência ao tratamento e afetando o prognóstico. Estudos recentes indicam que a presença dessas alterações epigenéticas pode estar associada à falha em tratamentos convencionais, sugerindo a necessidade de terapias-alvo específicas (Genoves *et al.*, 2021).

Outro ponto que merece destaque é a relevância da leucemia promielocítica aguda (LPA), que, apesar de representar uma pequena porcentagem dos casos de LMA, apresenta características clínicas e terapêuticas únicas. A fusão PML-RARA, presente na maioria dos casos de LPA, mudou drasticamente o tratamento dessa forma específica de leucemia. A introdução do ácido all-trans retinoico (ATRA) e do trióxido de arsênio transformou a LPA de uma doença com prognóstico severo para uma das leucemias agudas com maiores taxas de cura. Essa resposta positiva ao ATRA demonstra a importância de identificar translocações genéticas específicas para direcionar terapias que aumentem a sobrevida e melhorem a qualidade de vida dos pacientes (Coombs *et al.*, 2019).



Tabela 1: Especificações das leucemias Fonte: Autoria própria, 2024

Mutação	Incidência	Leucemia	Prognóstico	Artigos
t(12;21)(p13;q22)	20-25% dos casos de LLA infantil.	Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA)	Associada à LLA infantil e geralmente com bom prognóstico	Inaba H <i>et al.</i> , 2020 Sharma S <i>et al.</i> , 2022
t(9;22)(q34;q11)	Cerca de 3-5% em crianças e 20-30% em adultos com LLA.	Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA)	Mais comum em adultos e associada a prognóstico pior.	Schmid <i>et al.</i> , 2020 Chenet <i>et al.</i> , 2021
t(1;19)	Aproximadamente 5% dos casos de LLA infantil.	Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA)	Geralmente com prognóstico intermediário.	Schmid <i>et al.</i> , 2020 Chen <i>et al.</i> , 2021
Mutação no gene PAX5	Cerca de 30% dos casos de LLA de linhagem B.	Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA)	Associado a um prognóstico ruim	Nakitandwe <i>et al.</i> , 2020 Enciso-Mora <i>et al.</i> , 2022
Haploinsuficiência de IKZF1	15-20% dos casos de LLA BCR-ABL1 positiva.	Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA)	Comum em leucemias BCR-ABL1 positivas e associada a um pior desfecho	Renta <i>et al.</i> , 2023 Duy C <i>et al.</i> , 2021 Qiu <i>et al.</i> , 2021
FLT3-ITD (internal tandem duplication)	Presente em cerca de 30% dos casos de LMA.	Leucemia Mieloide Aguda (LMA)	Associada a alta taxa de recidiva e mau prognóstico	Pagnucco <i>et al.</i> , 2023 Kizaki <i>et al.</i> , 2022 Zhang <i>et al.</i> , 2019
NPM1: Mutação no gene Nucleophosmin (NPM1)	25-30% dos casos de LMA.	Leucemia Mieloide Aguda (LMA)	Associada a um melhor prognóstico na ausência de mutações adicionais, como FLT3-ITD.	Papaemmanuil <i>et al.</i> , 2021
CEBPA: Mutações bialélicas no gene CEBPA	Cerca de 10% dos casos de LMA.	Leucemia Mieloide Aguda (LMA)	São geralmente associadas a prognóstico favorável.	Tarlock <i>et al.</i> , 2021
t(15;17)(q22;q21)	Aproximadamente 5-10% dos casos de LMA, mas quase todos os casos de leucemia	Leucemia Mieloide Aguda (LMA)	Geralmente responde bem ao tratamento e possui um bom prognóstico	Ahuja <i>et al.</i> , 2022



	promielocítica aguda (LPA).			
Alterações no gene TP53	Cerca de 5-10% dos casos de LMA, mais frequente em LMA secundária ou com cariótipo complexo.	Leucemia Mieloide Aguda (LMA)	Associada a um prognóstico ruim	Grob <i>et al.</i> , 2022 Daver <i>et al.</i> , 2022 Shallis <i>et al.</i> , 2022

CONCLUSÃO

O estudo conclui que as mutações genéticas e translocações cromossômicas impactam diretamente na especificação, prognóstico, delimitação do tratamento e execução do mesmo no que se refere leucemias agudas. As mutações mais comuns, como a translocação t(12;21) em leucemia linfoblástica aguda (LLA) infantil e a mutação FLT3-ITD em leucemia mieloide aguda (LMA), estão fortemente associadas ao desfecho clínico dos pacientes, destacando a importância de um diagnóstico genético detalhado. A identificação dessas alterações é fundamental para a personalização das terapias, permitindo o desenvolvimento de tratamentos mais eficazes e direcionados, como observado no uso de ácido all-trans retinoico (ATRA) em casos de leucemia promielocítica aguda (LPA).

Sugere-se que futuras pesquisas explorem mais profundamente o impacto dessas e de outras mutações menos estudadas, especialmente no contexto de novas terapias moleculares. O desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas, baseadas em mutações específicas, pode transformar significativamente o tratamento das leucemias agudas, melhorando as taxas de sobrevivência e a qualidade de vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS

INABA, H.; MULLIGHAN, C. G. The role of genetics in acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, v. 136, n. 2, p. 176-186, 2020.

DÖHNER, H.; WEI, A. H.; APPELBAUM, F. R. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: 2020 recommendations from an international expert panel. *Blood*, v. 135, n. 1, p. 136-153, 2020.



GENOVESE, G.; SCHLENK, R. F. Prognostic significance of TP53 mutations in AML. *Haematologica*, v. 106, n. 3, p. 764-774, 2021.

LO-COCO, F.; CICONI, L.; BRECCIA, M. ATRA and arsenic trioxide in the treatment of acute promyelocytic leukemia: current evidence and perspectives. *Blood*, v. 127, n. 9, p. 1046-1052, 2016.

PAPAEMMANUIL, E.; GERSTUNG, M.; BULLINGER, L.; et al. Genomic classification and prognosis in acute myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine*, v. 374, n. 23, p. 2209-2221, 2016.

PATEL, J. P.; GÖNEN, M.; FIGUEROA, M. E.; et al. Prognostic relevance of integrated genetic profiling in acute myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine*, v. 366, n. 12, p. 1079-1089, 2016.

BURNETT, A. K.; RUSSELL, N. H.; HILLS, R. K.; et al. Arsenic trioxide and all-trans retinoic acid treatment for acute promyelocytic leukemia: Long-term follow-up of the AML17 trial. *Blood*, v. 132, n. 13, p. 1452-1454, 2018.

COOMBS, C. C.; TAVAKKOLI, M.; TALLMAN, M. S. Acute promyelocytic leukemia: Where did we start, where are we now, and the future. *Blood Cancer Journal*, v. 9, n. 7, p. 53, 2019.

] RENTA, S. R.; et al. The many faces of IKZF1 in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*, v. 108, n. 8, p. 2063-2073, 2023.

DUY, C.; et al. Novel therapeutic approaches to target IKZF1 haploinsufficiency in acute lymphoblastic leukemia. *Oncogene*, v. 40, n. 26, p. 4077-4090, 2021.

QIU, L.; et al. The role of IKZF1 alterations in the pathogenesis of B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *International Journal of Hematology*, v. 113, n. 4, p. 527-536, 2021.

PAGNUCCO, G.; et al. The FLT3-ITD Mutation in Acute Myeloid Leukemia: Current Perspectives and Future Directions. *Cancers*, v. 15, n. 1, p. 147, 2023. DOI: 10.3390/cancers15010147.

KIZAKI, M.; et al. FLT3-ITD mutations in acute myeloid leukemia: recent advances in the therapeutic landscape. *Frontiers in Oncology*, v. 12, p. 1001287, 2022. DOI: 10.3389/fonc.2022.1001287.

THOL, F.; et al. Long-term outcomes of patients with FLT3-ITD positive acute myeloid leukemia: A single-center experience. *Haematologica*, v. 106, n. 10, p.



2705-2715, 2021. DOI: 10.3324/haematol.2020.253960.

WANG, Y.; et al. Clinical significance of FLT3-ITD in acute myeloid leukemia: A systematic review and meta-analysis. *Annals of Hematology*, v. 99, n. 5, p. 1001-1011, 2020. DOI: 10.1007/s00277-020-04088-y.

ZHANG, W.; et al. The Role of FLT3-ITD Mutation in Acute Myeloid Leukemia: A Review of Current Evidence and Future Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 20, n. 22, p. 5595, 2019. DOI: 10.3390/ijms20225595.

AHUJA, A.; SYED, M. M.; et al. Acute promyelocytic leukemia with the translocation t(15;17)(q22;q21) associated with t(1;2)(q4243;q11.212): a case report. *Journal of Medical Case Reports*, v. 16, n. 1, p. Article 157, 2022.

SCHMID, C.; et al. TP53 mutations occur in 15.7% of ALL and are associated with MYC-rearrangement, low hypodiploidy, and a poor prognosis. *Blood*, v. 136, n. 1, p. 117-119, 2020. DOI: 10.1182/blood-2020-039676.

CHEN, C.; et al. Comprehensive Genomic Profiling of TP53 in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clinical Cancer Research*, v. 27, n. 15, p. 4189-4199, 2021. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-4166.

ENCISO-MORA, V.; et al. PAX5alt Mutations in B-Progenitor Acute Lymphoblastic Leukemia Confer Intermediate Prognosis. *Haematologica*, v. 104, n. 3, p. 529-536, 2022. DOI: 10.3324/haematol.2018.201945.

NAKITANDWE, J.; et al. PAX5 P80R Mutation Identifies a Novel Subtype of B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood*, v. 133, n. 3, p. 280-292, 2020. DOI: 10.1182/blood-2018-08-869693.