

Caracterização molecular de síndromes raras em pacientes com Condrossarcomas

Mariana Amélia Silva de Souza¹; Nathália de Angelis de Carvalho¹; Felipe D'almeida Costa¹; Fernando Augusto Batista Campos¹; Suely Akiko Nakagawa¹; Dirce Maria Carraro¹; Giovana Tardin Torrezan¹.
¹A.C Camargo Cancer Center, São Paulo, Brasil.

Introdução e Objetivos

Os condrossarcomas (CS) são tumores ósseos raros e heterogêneos que podem ter origem secundária a partir de tumores cartilaginosos benignos preexistentes. Nestes casos, podem estar associados à encondromatose observada na doença de Ollier (DO) e na síndrome de Maffucci (SM)- com hemangiomas-, ou à osteocondromas múltiplos, na exostose múltipla hereditária (EM).

DO e SM são síndromes raras de predisposição tumoral não hereditárias, com risco de transformação maligna para CS (40% e >50%, respectivamente), geralmente associadas a mutações somáticas pós-zigóticas de mosaicismos nos genes *IDH1* e *IDH2* (~80% dos casos). A EM é uma condição hereditária autossômica dominante causada por variantes germinativas patogênicas em *EXT1* e *EXT2* (70–94% dos casos), com risco de malignização estimado em 3,9%.

Objetivo: Caracterizar alterações somáticas e germinativas em pacientes com essas síndromes raras, correlacionando-as ao fenótipo clínico e à transformação maligna para CS.

Metodologia

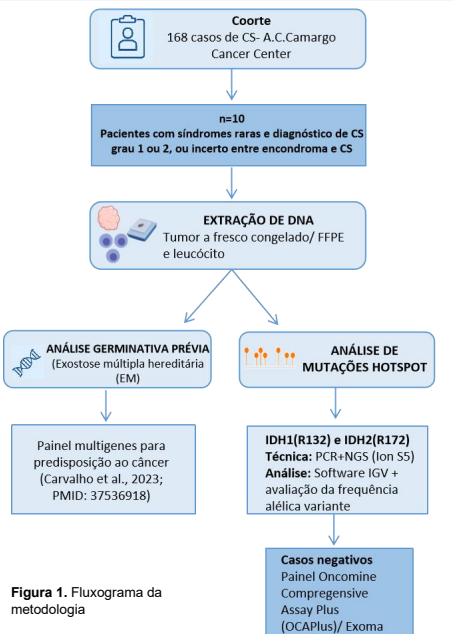


Figura 1. Fluxograma da metodologia

Resultados Parciais

Dos 10 pacientes identificados com síndromes raras, 3 tinham doença de Ollier, 2 síndrome de Maffucci e 5 tinham exostose múltipla hereditária. A idade média ao diagnóstico foi de 31 anos, 50% dos pacientes eram mulheres, 2 tiveram recidiva local (GRY_52 e 78) e nenhum desenvolveu metástase (tabela 1 e 2).

O sequenciamento hotspot identificou mutações *IDH1* R132 em 2 pacientes com DO (VAF 12% e 39%) e *IDH2* R172 em 1 (VAF 5%). Entre os com SM, 1 apresentou *IDH1* R132 (VAF 10%) e o outro apresentou múltiplas lesões (CS 46), sendo negativo para uma delas e positivo para *IDH1* R132 em duas (31 e 7%) (tabela 1).

Tabela 1: Análise somática de mutações hotspot nos genes *IDH1* e *IDH2* em pacientes com Doença de Ollier e Síndrome de Maffucci

Paciente	Tipo de tumor	Sexo	Idade	Síndrome	Grau do tumor	Topografia	Variante (VAF%)
CS 39	CS/ Encondroma	F	20	DO	-	Tíbia distal esquerda	IDH1:c.395G>A p.Arg132His (12%)
CS 40	CS/ Encondroma	F	22	DO	-	Tíbia distal direita	IDH1:c.395G>A p.Arg132His (39%)
CS 48	CS	M	43	DO	I	Fêmur esquerdo	IDH2:c.516G>T p.Arg132Met (5%)
						Fêmur proximal direito	IDH1:c.394C>G p.Arg132Gly (31%)
CS 46	CS	M	19	SM	I	Base do crânio	IDH1:c.394C>G p.Arg132Gly (7%)
						Escápula direita	negativo
CS 47	CS	M	27	SM	II	Clivus	IDH1:c.394C>T p.Arg132Cys (10%)

Entre os casos de EM, 3 apresentavam variantes germinativas patogênicas (2 em *EXT2* e 1 em *EXT1*), os outros 2 tinham somente diagnóstico clínico e todos foram negativos para *IDH1/2*.

Tabela 2: Análise germinativa em pacientes com Exostose múltipla hereditária

Paciente	Tipo de tumor	Sexo	Idade	Síndrome	Grau do tumor	Topografia	Variante/Classificação
CS 0	CS	M	34	EM	I	Fêmur direito	-
CS 2	CS	M	26	EM	I	Úmero direito	-
GRY_52	CS	F	53	EM	II	Parede abdominal esquerda	EXT1:c.1722+1G>C (PP)
GRY_78	CS	F	35	EM	II	Íliaco esquerdo	EXT2:c.1079+1G>A (P)
GRY_08	CS	F	27	EM	I	Pelve	EXT2:c.2044C>T p.Arg682Ter (PP)

Conclusão

Foram identificadas variantes somáticas e germinativas na maioria dos pacientes, nos genes com associação já descrita, reforçando seu papel no fenótipo, mosaicismos e risco de transformação maligna para CS secundário. Nossos achados contribuem para a caracterização genômica de síndromes raras de tumores cartilaginosos e ajudarão a ampliar a compreensão dos mecanismos moleculares envolvidos no seu desenvolvimento e transformação maligna.