



ARTIGO ORIGINAL

Adrenocortical tumors associated with the *TP53* p.R337H germline mutation can be identified during child-care consultations[☆]



Maria J. Mastellaro^{a,b,*}, Raul C. Ribeiro^{c,d}, Antônio G. Oliveira-Filho^e, Ana L. Seidinger^{f,g}, Izilda A. Cardinalli^h, Eliana C.M. Mirandaⁱ, Simone S. Aguiar^{b,j}, Silvia R. Brandalise^{k,l}, José A. Yunes^{f,g} e Antônio A. Barros-Filho^k

^a Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Faculdade de Ciências Médicas, Programa de Pós-Graduação em Saúde Infantil e do Adolescente, Campinas, SP, Brasil

^b Centro Infantil Boldrini, Departamento de Oncologia, Campinas, SP, Brasil

^c St. Jude Children's Research Hospital, Department of Global Medicine, International Outreach Program and Department of Oncology, Memphis, Estados Unidos

^d Instituto Pelé Pequeno Príncipe, Programa de Pós-Graduação em Saúde Infantil e do Adolescente, Curitiba, PR, Brasil

^e Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Faculdade de Ciências Médicas, Departamento de Cirurgia, Campinas, SP, Brasil

^f Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Faculdade de Ciências Médicas, Departamento de Genética Médica, Campinas, SP, Brasil

^g Centro Infantil Boldrini, Laboratório de Biologia Molecular, Campinas, SP, Brasil

^h Centro Infantil Boldrini, Departamento de Patologia, Campinas, SP, Brasil

ⁱ Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Centro de Dados e Estatística, Departamento de Hematologia e Hemoterapia, Campinas, SP, Brasil

^j Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Centro de Pesquisa em Pediatria (CIPED), Campinas, SP, Brasil

^k Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Faculdade de Ciências Médicas, Departamento de Pediatria, Campinas, SP, Brasil

^l Centro Infantil Boldrini, Departamento de Oncologia e Hematologia, Campinas, SP, Brasil

Recebido em 29 de novembro de 2016; aceito em 14 de junho de 2017

KEYWORDS

Adrenocortical tumor;
TP53 p.R337H;
Germinal mutation;
Early diagnosis;

Abstract

Objective: To evaluate the clinical features associated with adrenocortical hormone overexpression and familial cancer profiling as potential markers for early detection of adrenocortical tumors in children from South and Southeast Brazil.

Methods: The clinical manifestations and anthropometric measurements of 103 children diagnosed with adrenocortical tumors were analyzed.

DOI se refere ao artigo:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2017.06.009>

[☆] Como citar este artigo: Mastellaro MJ, Ribeiro RC, Oliveira-Filho AG, Seidinger AL, Cardinalli IA, Miranda EC, et al. Adrenocortical tumors associated with the *TP53* p.R337H germline mutation can be identified during child-care consultations. J Pediatr (Rio J). 2018;94:432–9.

* Autor para correspondência.

E-mail: zeze.mastellar@gmail.com (M.J. Mastellaro).

Corticosteroid;
Growth

Results: Between 1982 and 2011, 69 girls and 34 boys diagnosed with adrenocortical tumors were followed-up for a median time of 9.0 years (0–34 years). Signs of androgen overproduction alone ($n=75$) or associated with cortisol ($n=18$) were present in 90.3%. *TP53* p.R337H mutation was found in 90.5% of patients. Stages I, II, III, and IV were observed in 45.6%, 27.2%, 19.4%, and 7.8% of patients, respectively. At diagnosis, there were no significant differences in height ($p=0.92$) and weight ($p=0.22$) among children with adrenocortical tumors, but children with virilization alone had significantly higher height-for-age Z-scores (0.92 ± 1.4) than children with hypercortisolism alone or combined (-0.32 ± 1.8 ; $p=0.03$). The five-year overall survival was 76.7% ($SD \pm 4.2$). Patients with advanced-stage disease had a significantly worse prognosis than those with limited disease ($p < 0.001$). During follow-up, ten of 55 p.R337H carrier parents developed cancer, whereas none of the 55 non-carriers did.

Conclusions: Signs of adrenocortical hormone overproduction appear early, even in cases with early-stage. These signs can be identified at the physical examination and anthropometric measurements. In southern Brazil, pediatric adrenocortical tumor is a sentinel cancer for detecting families with germline p.R337H mutation in *TP53* gene.

© 2017 Sociedade Brasileira de Pediatria. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

PALAVRAS-CHAVE

Tumor adrenocortical;
TP53 p.R337H;
Mutação germinativa;
Diagnóstico precoce;
Corticosteroide;
Crescimento

Tumores adrenocorticais associados   muta o germinativa *TP53* p.R337H podem ser identificados durante as consultas de puericultura

Resumo

Objetivo: Avaliar as manifesta es clínicas da hiperexpressão de hormônios do córtex da adrenal e câncer familiar como marcadores para a detec o precoce de tumores adrenocorticais em crianças do Sul e Sudeste do Brasil.

Pacientes e métodos: Foram analisadas as manifesta es clínicas e antropométricas de 103 crianças diagnosticadas com tumores adrenocorticais.

Resultados: Entre 1982 e 2011, 69 meninas e 34 meninos diagnosticados com tumores adrenocorticais foram acompanhados por um tempo mediano de nove anos (0-34). Ao diagnóstico, sinais de viriliza o isolada ($n=75$) ou associada ao cortisol ($n=18$) estavam presentes em 90,3% dos pacientes; a muta o do gene *TP53* p.R337H foi identificada em 90,5% dos pacientes. Os pacientes foram classificados em estádio I (45,6%), II (27,2%), III (19,4%) e IV (7,8%). Ao diagnóstico, não houve diferença significativa para as medidas de altura ($p=0,92$) e de peso ($p=0,22$) entre as crianças com tumores adrenocorticais, mas crianças com viriliza o tiveram escore-Z mais elevado para a idade ($0,92 \pm 1,4$) do que aquelas com hipercortisolismo isolado ou combinado ($-0,32 \pm 1,8$; $p=0,03$). A sobrevida global de cinco anos foi de 76,7% ($DP \pm 4,2$). Pacientes com estádios avançados tiveram pior prognóstico ($p < 0,001$). Durante o seguimento, 10 dos 55 genitores portadores da p.R337H desenvolveram câncer, enquanto que nenhum caso ocorreu entre os 55 não portadores.

Conclusões: Os sinais de hiperprodu o de hormônios adrenocorticais aparecem precocemente no desenvolvimento do tumor e podem ser identificados pelo exame físico e pelas medidas antropométricas na consulta pediátrica de rotina. O tumor adrenocortical pediátrico   sentinela para a detec o de câncer em famílias que segregam a muta o germinativa p.R337H do gene *TP53*.

© 2017 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este   um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdu o

Os tumores do córtex da glândula adrenal, comuns no Sul e Sudeste do Brasil, constituem um espectro de lesões com comportamento que varia de benigno a maligno, acometem principalmente crianças nos primeiros cinco anos de vida. Assumem importância significativa para a sobrevida, o diagnóstico e o tratamento precoces, uma vez que casos avançados podem ser altamente agressivos com alta mortalidade.

A incidência dos tumores do córtex da adrenal (TCA) no Sul e Sudeste do Brasil chega a 3,4 a 4,2 casos/milhão em crianças abaixo de 15 anos e representa uma frequência 18 vezes maior do que em outras regiões do Brasil e do mundo.¹⁻³ Em mais de 90% dos casos estão associados   muta o germinativa do gene supressor de tumor *TP53*, localizada no éxon 10 do braço curto do cromossoma 17, denominada p.R337H, o que lhe atribui uma característica hereditária de predisposi o a neoplasias, até o momento, exclusivas dessa popula o.⁴

Os resultados dos estudos de triagem neonatal, conduzidos na região de Campinas e no Estado do Paraná, mostraram que essa mutação está presente em cerca de um para 300 recém-nascidos.^{5,6} Aparentemente, a mutação foi introduzida, como efeito fundador, nessa região brasileira no século XVIII, durante a fase de colonização do Brasil.⁷ A proteína codificada pelo gene *TP53* é fundamental para manter a integridade genômica e mutações nesse gene levam a uma diminuição da atividade dessa proteína e, conseqüentemente, aumentam a probabilidade de câncer nos indivíduos carreadores.⁸ Devido à forte associação entre a mutação do *TP53* e o TCA em crianças, esse tumor é considerado sentinela para a detecção da mutação *TP53* p.R337H nos pacientes brasileiros.⁹ Outros fatores genéticos, epigenéticos e ambientais colaboram para estabelecer o risco nos indivíduos susceptíveis carreadores da mutação.¹⁰

As manifestações clínicas dos tumores adrenocorticais estão relacionadas à secreção aumentada de corticosteroides (mineralocorticoides, glicorticoides e hormônios sexuais). O pediatra pode detectar os sinais e sintomas nas avaliações clínicas e antropométricas de rotina na puericultura, uma vez que cerca de 90% dos tumores são secretores; os não secretores são descobertos na avaliação clínica ou em exames ultrassonográficos para investigação diagnóstica do aumento do volume, da dor ou da massa abdominal.¹¹

Neste artigo, os autores descrevem as principais características clínicas, epidemiológicas e biológicas do TCA na infância, com ênfase para a predisposição familiar ao câncer e estratégias para diagnóstico precoce, encaminhamento do paciente e orientação aos parentes sobre o risco de herdar a mutação.

Métodos

Elegibilidade

Entre dezembro de 1980 e dezembro de 2014, 137 pacientes abaixo de 23 anos foram diagnosticados com TCA no Centro Infantil Boldrini (CIB), referência em oncopediatria em Campinas/SP. Foram elegíveis para análise 103 pacientes e excluídos os pacientes com perda de seguimento (n = 10), óbitos no perioperatório (n = 4) e aqueles com menos de três anos do diagnóstico (n = 20).

Acompanhamento longitudinal

A partir de 2002, os pacientes do estudo seguiram o mesmo protocolo de acompanhamento clínico e laboratorial para diagnóstico da mutação entre os parentes, detecção precoce de recidiva, sequelas da terapia e ocorrência de câncer nos parentes.

As aferições do crescimento e desenvolvimento foram feitas nos retornos semestrais ou anuais, consideraram-se os dados clínicos e as medidas antropométricas (peso, altura e índice de massa corpórea - IMC). Foram usadas as curvas da Organização Mundial de Saúde como referência.^{12,13} Para análise do score-Z das medidas antropométricas, foi usado o programa Anthro Plus v.1.0.4 (WHO AnthroPlus software, versão 1.0.4, 2011).

Também foram elaborados heredogramas de três gerações das 55 famílias participantes do estudo familiar de câncer (programa Cyrillic v.2.1). Todos os pacientes receberam orientação genética e apoio psicológico.

Diagnóstico laboratorial e por imagens

Foram analisados os níveis séricos de testosterona total e livre, androstenediona, dehidroepiandrosterona, sulfato de dehidroepiandrosterona, aldosterona, cortisol, hormônio adrenocorticotrófico, progesterona e estradiol; raios X e tomografia de tórax, ultrassom e ressonância de abdome.

Ao diagnóstico, foram classificados de acordo com a manifestação clínica de excesso de hormônios corticosteroides secretados pelo tumor: síndrome de virilização (androgênios), síndrome de Cushing (cortisol), síndrome combinada (virilização e Cushing) e assintomáticos (não secretores).

O volume do tumor foi mensurado no exame de imagem e o peso, aferido pela peça cirúrgica. O diagnóstico patológico seguiu a classificação de Weiss.¹⁴ Para detecção da mutação, foram feitos testes moleculares pelo método do PCR seguido de enzima de restrição e gel de agarose.⁴

Estadiamento clínico-cirúrgico

Os pacientes foram estadiados de acordo com Sandrini et al.¹:

ESTÁDIO I – Tumores < 100 g e < 200 cm³; completamente ressecados; níveis hormonais pós-operatórios normais;

ESTÁDIO II – tumores ≥ 100 g ou ≥ 200 cm³; completamente ressecados; níveis hormonais pós-operatórios normais;

ESTÁDIO III – tumores não ressecáveis; doença residual macro ou microscópica; ruptura do tumor; níveis hormonais altos após a cirurgia; envolvimento de linfonodos retroperitoneais;

ESTÁDIO IV – metástases a distância.

Aspectos do tratamento

Pacientes com doença localizada foram submetidos à ressecção cirúrgica total do tumor. Os pacientes com tumores considerados inoperáveis ou com metástases a distância irressecáveis foram submetidos à biópsia para confirmação diagnóstica e receberam quimioterapia (QT) prévia à ressecção cirúrgica do tumor primário e das metástases. Os pacientes com doença avançada ou ruptura tumoral intraoperatória receberam QT intensiva com a combinação das drogas, cisplatina, etoposide, doxorubicina associadas ao agente adrenocorticolítico mitotane (MTT) (o,pí-DDD).

Análise estatística

Foram feitas análises descritivas e de associação: apresentação de tabelas de frequência para variáveis categóricas; medidas de posição e dispersão para variáveis numéricas; associação entre as variáveis (teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher); para comparação de

medidas numéricas entre grupos (teste de Mann-Whitney ou Kruskal-Wallis ou Anova com transformação por postos seguida pelo teste de Turkey); associação entre TCA e câncer (métodos Quase-Likelihood -WQLS e teste *Generalized Disequilibrium* - GDT); análise de sobrevida (teste de Kaplan-Meier) e *Log-rank* para comparação entre as curvas. O nível de significância foi de 5% e o programa Statistical Analysis System (SAS, *software*, versão 9.4, NC, EUA), versão 9.4, foi usado para análises.

Aspectos éticos

O projeto de estudos dos TCA e da mutação germinativa nos pacientes e seus parentes foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa do CIB e da Unicamp. Os sujeitos da pesquisa assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Resultados

As características demográficas, clínicas e evolutivas dos pacientes estão apresentadas na [tabela 1](#).

O tempo mediano de história entre as manifestações clínicas e o diagnóstico foi de quatro meses (0,3-36). O tempo mediano de seguimento dos pacientes foi de nove anos (variação, 0-33,9). Não houve diferença significativa para a idade ao diagnóstico entre os sexos ($p=0,27$). Houve associação entre crianças com idade inferior a cinco anos e estádios I e II e entre crianças acima de 11 anos e estádios III e IV ($p=0,02$).

Houve correlação entre os sintomas ao diagnóstico e o estadiamento clínico para os pacientes com virilização e estádio I, pacientes com tumor combinado e estádios I e II e pacientes assintomáticos e estádios III e IV ($p=0,01$).

Houve correlação entre o peso dos tumores maiores do que 200 cm³ e estádios avançados (III e IV), ($p<0,0001$).

Sete pacientes apresentaram associação com síndromes congênitas: Polipose Múltipla Familiar (2), Ectopia Pielocalcical (1), Imunodeficiência de Células NK (1), Duplo Arco Aórtico (1), Eritrodermia Variabilis (1), Síndrome de Beckwith Wiedmann (1); dos 84 pacientes testados, 76 (90,4%) foram portadores da mutação germinativa *TP53* p.R337H.

Dois pacientes portadores da mutação p.R337H apresentaram neuroblastoma sincrônico ao diagnóstico de TCA. Ocorreram dois casos de segunda neoplasia, 22 e 10 anos após o diagnóstico de TCA: uma paciente, não fumante, com adenocarcinoma de pulmão, e outra com osteossarcoma, respectivamente.

Os pacientes com doença localizada foram tratados com cirurgia para ressecção completa do tumor e os pacientes com doença avançada ou recidiva receberam terapia adjuvante ([tabela 1](#)).

A probabilidade de sobrevida global dos 103 pacientes em acompanhamento por um tempo mediano foi de 26,2 anos (IC95%, 23,5-28,9) e de 76,7% (DP \pm 4,2) ([fig. 1A](#)). Houve diferença significativa para probabilidade de sobrevida global entre os estádios ($p<0,001$): estádio I, 95,7% (DP \pm 0,3); II, 75% (DP \pm 8,2), III, 55% (DP \pm 11,1) e IV, 25% (DP \pm 15,3) ([fig. 1B](#)).

Tabela 1 Características demográficas e clínicas de 103 pacientes com tumores adrenocorticais na infância e adolescência

Características	n	%
Sexo		
Feminino	69	67,0
Masculino	34	33,0
Cor		
Amarelo	1	1,0
Branco	88	89,8
Negro	4	4,1
Pardo	5	5,1
Não informado	5	-
Procedência por estado		
São Paulo	74	71,8
Minas Gerais	28	27,2
Paraná	1	1,0
Faixa etária		
≤ 1ano	50	48,5
2-5 anos	41	39,8
6-10	5	4,9
≥ 11 anos	7	6,8
Mutação p.R337H do TP53		
Sim	76	90,5
Não	8	9,5
Não feito	19	-
Síndrome endócrina		
Virilização (androgênio)	75	72,8
Combinada (androgênio e cortisol)	18	17,5
Cushing (cortisol)	3	2,9
Assintomático (não secretor)	7	6,8
Pressão arterial		
Elevada	22	22,2
Normal	77	77,8
Não informado	4	-
Peso do tumor		
≤ 100 gramas	52	56,5
100-200	14	15,2
≥ 200 gramas	26	28,3
Não informado	11	-
Volume do tumor		
≤ 200 cm ³	65	67,7
> 200 cm ³	31	32,3
Não informado	7	-
Estádio		
I	47	45,6
II	28	27,2
III	20	19,4
IV	8	7,8
Terapia		
Cirurgia ^a	72	70,0
Cirurgia + QT + MTT	18	17,4
Cirurgia + MTT	9	8,7
Cirurgia + QT	1	1,0
QT + MTT	3	2,9

Tabela 1 (Continuação)

Características	n	%
Resposta da terapia		
Vivos	79	76,7
Óbitos	24	23,3
Causa do óbito		
Complicações cirúrgicas	2	8,3
Progressão da doença	16	66,7
Encefalopatia hipertensiva	3	12,5
Encefalopatia por toxicidade	3	12,5

^a Quatro pacientes foram a óbito no perioperatório.

Predisposição familiar ao câncer associada à mutação p.R337H TP53

Dos 179 parentes de primeiro grau (genitores, irmãos, filhos) de 55 probandos, 175 foram testados para a mutação p.R337H. Desses, 13 de 81 carreadores e um de 94 não carreadores foram diagnosticados com câncer durante o período mediano de observação de 9,7 anos (3-32) ($p=0,001$). Entre 33 mães carreadoras, três desenvolveram câncer de mama (aos 41, 43 e 44 anos), uma carcinoma de adrenal (47 anos) e uma leiomiossarcoma de útero (61 anos); entre os 22 pais carreadores, um desenvolveu tumor de sistema nervoso central (28 anos), um carcinoma de laringe (40 anos), um carcinoma de esôfago (46 anos), um adenocarcinoma de pulmão (51 anos, não fumante) e um câncer gástrico (62 anos); uma irmã de probando, carreadora, desenvolveu TCA aos 1,4 ano e um filho, carreador, neuroblastoma aos 2,8 anos; uma irmã, não carreadora, leucemia mieloide aguda (23 anos). A mediana dos genitores ao diagnóstico de câncer foi de 45 anos (28-62).

A história familiar de câncer foi conhecida em 50 de 55 famílias da linhagem parental segregante (LPS) e 49 de 55 da linhagem parental não segregante (LPNS) da mutação; 47/50 (94%) e 27/49 (55%) apresentaram história de câncer ($p < 0,001$); múltiplas ocorrências de câncer em parentes de primeiro, segundo e terceiro grau foram observadas em

25 das 47 (53,2%) famílias LPS e quatro de 27 (14,8%) das famílias LPNS ($p=0,001$).

Os tipos de neoplasias mais comuns foram: câncer de mama 22/91 mulheres, 61 tumores gastrointestinais, 17 tumores de sistema nervoso central, 14 tumores de laringe em 198 neoplasias detectadas nas famílias que segregam a mutação.

Na [figura 2](#), está exemplificado um heredograma de família com predisposição ao câncer.

Antropometria

Os 64 pacientes que sobreviveram foram elegíveis para avaliação dos dados antropométricos. Ao diagnóstico, não houve diferença significativa para a média e mediana da idade ($p=0,53$), escore-Z do peso ($p=0,22$), da altura ($p=0,92$) e do IMC ($p=0,27$) entre os sexos feminino e masculino. Os pacientes com sinais e sintomas de tumores secretores de androgênios apresentaram escore-Z da altura acima da média para a população da mesma idade e sexo. Houve diferença estatística para o escore-Z da altura ($p=0,03$) e do IMC ($p=0,02$) entre os pacientes com síndromes de virilização e combinada. Após a remissão da doença, nas consultas de seguimento, as análises antropométricas mostraram que não houve diferença estatística entre os sexos para o IMC ($p=0,67$), mas houve para o escore-Z da altura maior para o sexo feminino ($p=0,03$); na comparação entre os pacientes com síndrome de virilização e combinada não houve diferença significativa para o escore-Z da altura ($p=0,52$) e para o escore-Z do IMC ($p=0,08$) ([fig. 3](#)).

A análise do *catch down* da altura para os pacientes com virilização mostrou maior queda no escore-Z para o sexo masculino ($p=0,03$).

Discussão

Neste estudo, os autores confirmaram que o diagnóstico precoce de crianças portadoras da mutação p.R337H e TCA está associado com a alta curabilidade sem prejuízo à saúde em longo prazo. Cirurgia com ressecção completa do tumor é suficiente para curar aproximadamente 80% das crianças

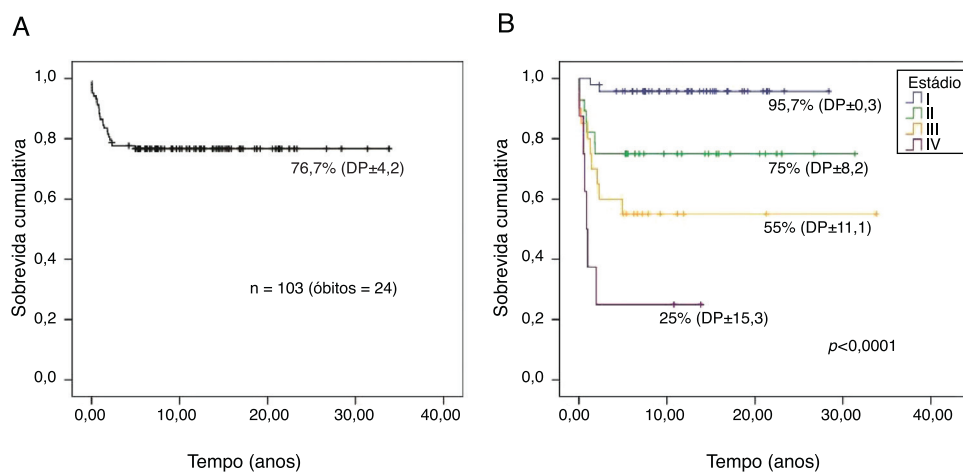


Figura 1 Curvas de Kaplan Meier para probabilidade de sobrevida de 103 pacientes portadores de TCA na infância. A, sobrevida global; B, sobrevida estratificada de acordo com o estágio da doença ao diagnóstico.

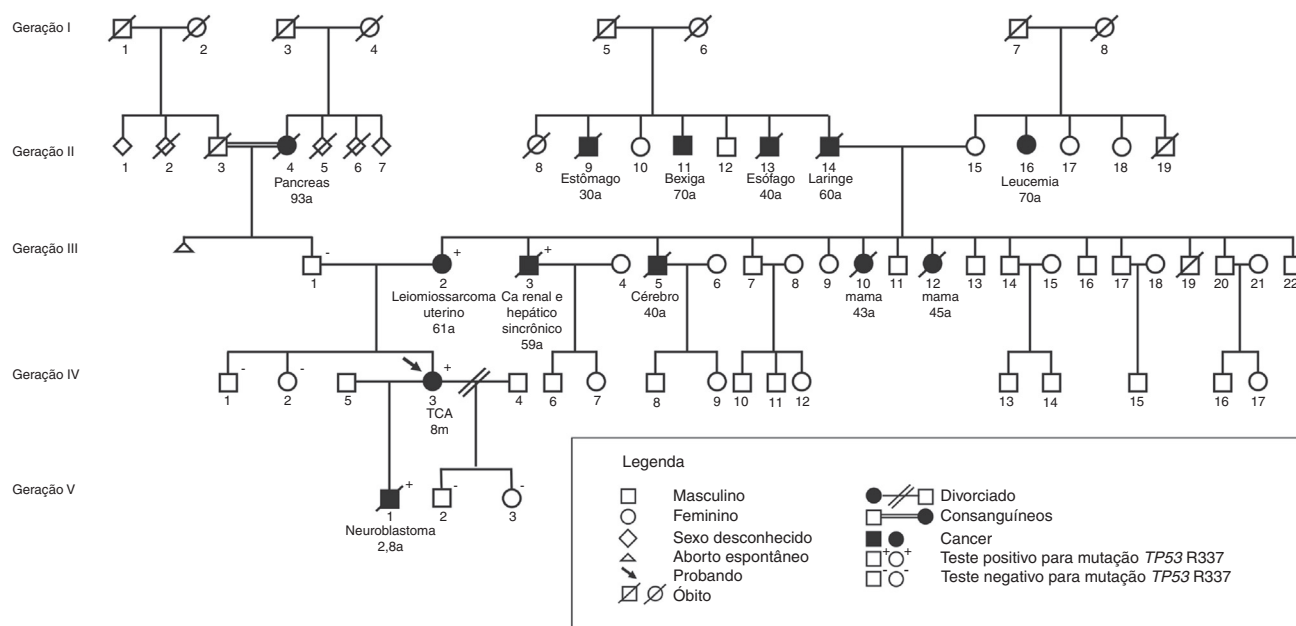


Figura 2 Heredograma ilustrativo de uma família de probando com TCA e predisposição familiar ao câncer na linhagem parental segregante da mutação TP53 p.R337H.

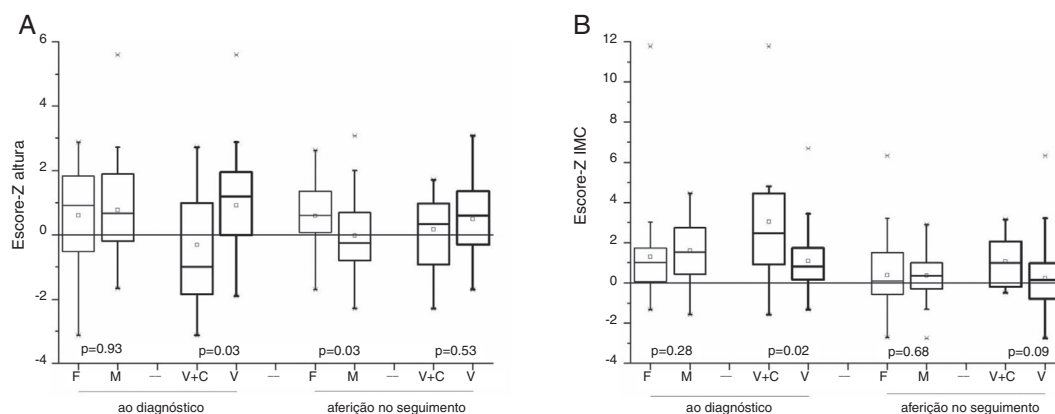


Figura 3 A e B, comparação do escore-Z da altura (A) e do IMC (B) entre os sexos e entre as síndromes endócrinas (virilização e combinada), em dois momentos de avaliação: ao diagnóstico e após a terapia de 64 sobreviventes (45 do sexo feminino e 19 do masculino) de TCA na infância.

com tumores pequenos. Contudo, quando o diagnóstico é tardio, os tumores são mais agressivos e os pacientes recebem tratamento adjuvante com quimioterapia intensiva e mitotane, o que compromete o prognóstico e a sobrevida.

Os resultados demonstraram que os sinais e sintomas iniciais do TCA podem ser detectados no acompanhamento de puericultura, uma vez que 86% dos casos ocorrem antes dos cinco anos e 93% dos pacientes apresentam distúrbios do crescimento somático ou caracteres sexuais inapropriados para a idade.^{15,16} Deve ser ressaltado que a secreção anormal de esteroides ocorre precocemente durante o desenvolvimento do tumor, por isso as manifestações clínicas sutis representam os primeiros sinais da doença.

A aceleração do crescimento em altura pode ser o primeiro sinal de secreção elevada de andrógenos e o ganho rápido de peso, de secreção de cortisol; neste estudo, 75% das crianças estavam acima do percentil 75 para peso

e altura. Para as crianças com tumores não secretores, o escore-Z para peso e altura ficou abaixo da média, provavelmente pela perda secundária ao catabolismo do tumor, uma vez que o diagnóstico foi mais tardio, com doença avançada.

A maioria dos casos apresenta-se como pseudopuberdade precoce com sinais de virilização ou como síndrome de Cushing, isolada ou associada, facilmente confundidos com hiperplasia da glândula adrenal ou puberdade precoce central.^{17,18} Destacamos que, particularmente em crianças das regiões Sul e Sudeste do Brasil, a possibilidade de TCA deve ser a primeira hipótese e deve ser feito de imediato o exame de imagem, ultrassom, ou preferencialmente ressonância magnética (RNM) de abdome, uma vez que o atraso no diagnóstico compromete o prognóstico e a sobrevida.¹⁹ Não é indicada tomografia computadorizada pelo risco de exposição à irradiação. Devido às possíveis dificuldades para feitura de RNM, sugere-se o exame de ultrassom de abdome,

com especial atenção às glândulas adrenais, e a coleta dos hormônios (androgênios e cortisol), além da investigação da história familiar de câncer. A presença de virilização antes dos quatro anos, hipercortisolismo antes dos 10 anos, desproporção entre sinais de virilização e volume testicular em meninos e presença de sinais de duas cadeias de esteroides é altamente sugestiva de TCA.¹⁶ Nesses casos e/ou presença de massa em adrenal, a criança deve ser encaminhada ao centro de referência com urgência.

A hipertensão arterial foi observada ao diagnóstico em aproximadamente 22% dos pacientes e, na maioria, associada à produção de cortisol. A hipertensão foi mais comum nos pacientes com síndrome de Cushing e combinada. Entretanto, 7% dos pacientes com virilização ou tumor não secretor apresentaram hipertensão, provavelmente devido à compressão da artéria renal pelo tumor ou por aumento da produção de aldosterona.¹¹

Outros sinais e sintomas relacionados aos tumores secretores que podem estar presentes são: pubarca ou pelos axilares prematuros (92%), clitoromegalia (92%), falomegalia (91%), hirsutismo (62%), aumento do volume ou massa palpável no abdome (55%), acne (47%), pletora facial (42%), fâcies em lua cheia (35%), aumento do timbre da voz (32%); a telarca precoce não é um sinal comum, pois os tumores produtores de estrogênios são raros; a hipertensão secundária à secreção de aldosterona, geralmente, é uma manifestação associada à virilização ou ao hipercortisolismo.^{11,20,21}

Neste estudo, os TCA não secretores representaram 6,8% dos casos e foram diagnosticados tardiamente por exames de imagem, com doença avançada e prognóstico reservado.

A exposição prolongada aos hormônios androgênicos acelera a idade óssea e o desenvolvimento, algumas vezes leva à puberdade precoce com necessidade de bloqueio hormonal.^{17,20} Na nossa casuística, tivemos três meninas com necessidade de bloqueio puberal aos seis e sete anos.

O prognóstico do TCA está associado ao estadiamento da doença ao diagnóstico. Neste estudo, a probabilidade de sobrevida para os pacientes com doença localizada, passível de ressecção cirúrgica, foi acima de 75%. O mitotane (o-p'DDD), agente adrenocorticolítico, tem sido usado como adjuvante à cirurgia, associado ou não à quimioterapia convencional, porém seu real valor precisa ser comprovado. Além disso, o mitotane tem efeitos colaterais importantes.²² A radioterapia não é preconizada, pois, em mais que 90% dos casos no Sul do Brasil, o carcinoma de adrenal está associado a mutações do *TP53*, pode predispor a neoplasias secundárias na área irradiada.²¹

A mutação *TP53* p.R337H está associada a outras neoplasias na infância e na fase adulta. O grupo desta pesquisa demonstrou a associação da p.R337H com outros tumores pediátricos entre as crianças tratadas no CIB, revelou que, além do TCA, a p.R337H está fortemente associada ao carcinoma do plexo coroide (69%), osteossarcoma (7%) e neuroblastoma (8,4%) e em 3/123 mulheres com câncer de mama na Região Sudeste do Brasil.²³⁻²⁵

Em todos os casos de pacientes portadores da p.R337H a herança foi comprovada pela presença da mutação em um dos genitores, corroborou a observação que até o momento, no Sul do Brasil, não são relatados casos de mutações *de novo*. Em 2001, Ribeiro et al. descreveram, pela primeira vez, a mutação missense no éxon 10 do gene *TP53* que

originou a variante da proteína com substituição de uma arginina por uma histidina denominada p.R337H e comprovaram a associação dessa mutação com o TCA.⁴ Outros autores têm relatado a associação dessa mutação com famílias portadoras de síndromes de predisposição familiar ao câncer.²⁶

No estudo prospectivo de 55 famílias de crianças tratadas de TCA e portadoras da mutação, encontramos 13 novos casos de câncer entre os 81 parentes de primeiro grau testados carreadores e um caso entre 94 parentes não carreadores. Na literatura, outras mutações não p.R337H do *TP53* estão associadas à síndrome de câncer familiar, a clássica síndrome de Li-Fraumeni e suas variantes Li-Fraumeni Like (OMIM #151623), porém com espectro de tumores diferentes (sarcomas, carcinoma de mama, tumores de sistema nervoso central e leucemia) do que os encontrados nos parentes deste estudo e idade de ocorrência de câncer em indivíduos mais jovens.²⁷⁻²⁹

Os autores orientam incluir na anamnese a história familiar de câncer e o heredograma de três gerações para alertar sobre a presença da mutação, uma vez que, por ser hereditária, os indivíduos na linhagem segregante estão sob risco de desenvolver câncer. A presença de câncer em mais de um parente de primeiro e segundo grau, ou tumores múltiplos no mesmo indivíduo ou câncer em indivíduos jovens, fala a favor de predisposição familiar.

Os autores desta pesquisa demonstraram a alta frequência de TCA em um centro de referência do Sudeste do Brasil, associado à mutação hereditária do *TP53* p.R337H em mais de 90% dos casos; a maioria dos casos pode ser detectada precocemente pelos sinais e sintomas de secreção elevada de corticoesteroides; a sobrevida está relacionada ao diagnóstico precoce e à doença localizada; o diagnóstico de TCA numa criança representa um alerta para predisposição familiar ao câncer.

O pediatra, na atenção primária de saúde, é o elo fundamental entre a suspeita diagnóstica e o tratamento adequado. Cabe aos centros de referência desenvolver protocolos terapêuticos e estratégias que possibilitem ao pediatra novas formas de prevenção e medidas preditivas para crianças e parentes sob risco de desenvolver câncer.

Financiamento

Projeto sob coordenação do professor José Andrés Yunes com bolsas do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) n° 401991/2010 e Fundação Capes, Ministério da Educação, Procad n° 247/2007 para análises de biologia molecular.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Agradecimentos

A Gisele Miniussi de Assis, gerente de dados do Programa de Estudos dos Tumores Adrenocorticais na Infância e do Protocolo de Investigação ARAR0332 do Children's Oncology Group, desenvolvidos no Centro Infantil Boldrini e na

Unicamp. A Cleide Aparecida Moreira Silva, estatística do Serviço de Estatística da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp.

Referências

- Sandrini R, Ribeiro RC, DeLacerda L. Childhood adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:2027–31.
- Pianovski MA, Maluf EM, de Carvalho DS, Ribeiro RC, Rodriguez-Galindo C, Boffetta P, et al. Mortality rate of adrenocortical tumors in children under 15 years of age in Curitiba, Brazil. *Pediatr Blood Cancer.* 2006;47:56–60.
- McAteer JP, Huaco JA, Gow KW. Predictors of survival in pediatric adrenocortical carcinoma: a surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program study. *J Pediatr Surg.* 2013;48:1025–31.
- Ribeiro RC, Sandrini F, Figueiredo B, Zambetti GP, Michalkiewicz E, Lafferty AR, et al. An inherited p53 mutation that contributes in a tissue-specific manner to pediatric adrenal cortical carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98:9330–5.
- Caminha IP. Prevalência da mutação germinativa TP53 p.R337H na região metropolitana de Campinas e cidades circunvizinhas. Campinas (SP): Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular, Universidade de Campinas – Unicamp; 2015. Tese de doutorado.
- Custódio G, Parise GA, Kiesel Filho N, Komechen H, Sabbaga CC, Rosati R, et al. Impact of neonatal screening and surveillance for the TP53 R337H mutation on early detection of childhood adrenocortical tumors. *J Clin Oncol.* 2013;31:2619–26.
- Pinto EM, Billerbeck AE, Villares MC, Domenice S, Mendonça BB, Latronico AC. Founder effect for the highly prevalent R337H mutation of tumor suppressor p53 in Brazilian patients with adrenocortical tumors. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2004;48:647–50.
- Zambetti GP. The p53 mutation “gradient effect” and its clinical implications. *J Cell Physiol.* 2007;213:370–3.
- Ribeiro RC, Pinto EM, Zambetti GP. Familial predisposition to adrenocortical tumors: clinical and biological features and management strategies. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010;24:477–90.
- Pinto EM, Chen X, Easton J, Finkelstein D, Liu Z, Pounds S, et al. Genomic landscape of paediatric adrenocortical tumours. *Nat Commun.* 2015;6:6302.
- Ribeiro RC, Pinto EM, Zambetti GP, Rodriguez-Galindo C. The international pediatric adrenocortical tumor registry initiative: contributions to clinical, biological, and treatment advances in pediatric adrenocortical tumors. *Mol Cell Endocrinol.* 2012;351:37–43.
- A health professional’s guide for using the new WHO growth charts. *Paediatr Child Health.* 2010;15:84–90.
- Brasil. Ministério da Saúde. Orientações para coleta e análise de dados antropométricos em serviços de saúde: norma técnica do sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional – Sisvan. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.
- Weiss LM. Comparative histologic study of 43 metastasizing and nonmetastasizing adrenocortical tumors. *Am J Surg Pathol.* 1984;8:163–9.
- Marques-Pereira R, DeLacerda L, Lacerda HM, Michalkiewicz E, Sandrini F, Sandrini R. Childhood adrenocortical tumours: a review. *Hered Cancer Clin Pract.* 2006;4:81–9.
- Michalkiewicz E, Sandrini R, Figueiredo B, Miranda EC, Caran E, Oliveira-Filho AG, et al. Clinical and outcome characteristics of children with adrenocortical tumors: a report from the International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry. *J Clin Oncol.* 2004;22:838–45.
- Brito VN, Latronico AC, Arnhold IJ, Mendonça BB. Update on the etiology, diagnosis and therapeutic management of sexual precocity. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2008;52:15–31.
- Damiani D. Diagnóstico laboratorial da puberdade precoce. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2002;46:85–90.
- Ribeiro J, Ribeiro RC, Fletcher BD. Imaging findings in pediatric adrenocortical carcinoma. *Pediatr Radiol.* 2000;30:45–51.
- Ribeiro RC, Sandrini Neto RS, Schell MJ, Lacerda L, Sambaio GA, Cat I. Adrenocortical carcinoma in children: a study of 40 cases. *J Clin Oncol.* 1990;8:67–74.
- Ribeiro RC, Michalkiewicz EL, Figueiredo BC, DeLacerda L, Sandrini F, Pianovsky MD, et al. Adrenocortical tumors in children. *Braz J Med Biol Res.* 2000;33:1225–34.
- Antonini SR, Colli LM, Ferro L, Mermejo L, Castro M. Tumores adrenocorticais na criança: da abordagem clínica à avaliação molecular. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2011;55:599–606.
- Seidinger AL, Mastellaro MJ, Paschoal FF, Assumpção JG, Cardinalli IA, Ganazza MA, et al. Association of the highly prevalent TP53 R337H mutation with pediatric choroid plexus carcinoma and osteosarcoma in southeast Brazil. *Cancer.* 2011;117:2228–35.
- Seidinger AL, Fortes FP, Mastellaro MJ, Cardinalli IA, Zambaldi LG, Aguiar SS, et al. Occurrence of neuroblastoma among TP53 p.R337H carriers. *PLOS ONE.* 2015;10:e0140356.
- Assumpção JG, Seidinger AL, Mastellaro MJ, Ribeiro RC, Zambetti GP, Ganti R, et al. Association of the germline TP53 R337H mutation with breast cancer in southern Brazil. *BMC Cancer.* 2008;8:357.
- Palmero EI, Schüler-Faccini L, Caleffi M, Achatz MI, Olivier M, Martel-Planche G, et al. Detection of R337H, a germline TP53 mutation predisposing to multiple cancers, in asymptomatic women participating in a breast cancer screening program in Southern Brazil. *Cancer Lett.* 2008;261:21–5.
- Li FP, Fraumeni JF Jr, Mulvihill JJ, Blattner WA, Dreyfus MG, Tucker MA, et al. A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. *Cancer Res.* 1988;48:5358–62.
- Birch JM, Hartley AL, Tricker KJ, Prosser J, Condie A, Kelsey AM, et al. Prevalence and diversity of constitutional mutations in the p53 gene among 21 Li-Fraumeni families. *Cancer Res.* 1994;1:1298–304.
- Gonzalez KD, Noltner KA, Buzin CH, Gu D, Wen-Fong CY, Nguyen VQ, et al. Beyond Li Fraumeni syndrome: clinical characteristics of families with p53 germline mutations. *J Clin Oncol.* 2009;27:1250–6.