

TROMBOCITOPENIA IMUNE SECUNDÁRIA À HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO

TS Cruz, KMM Ribeiro, MFCB Valente,
LCLE Silva, AA Ferreira, GTC Mayrink,
PRC Utsch, RB Tavares, BRC Brito

Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de
Fora, MG, Brasil

Introdução: O Hipotireoidismo Congênito (HC) é um distúrbio metabólico sistêmico caracterizado pela secreção insuficiente dos hormônios tireoidianos, tiroxina (T4) e triiodotironina (T3), os quais estão relacionados com o funcionamento de diversos órgãos e sistemas e têm papel fundamental na maturação do sistema nervoso central. O HC primário é um defeito endócrino metabólico congênito frequente e acomete duas vezes mais o sexo feminino. É a causa mais comum de deficiência mental passível de prevenção. **Relato de caso:** Trata-se de paciente de 2 meses e 18 dias, sexo feminino, com quadro de plaquetopenia ao nascimento (70 mil) e presença de petéquias em membros inferiores. Parecer para o serviço de hematologia foi realizado durante internação hospitalar devido icterícia neonatal grave com necessidade de fototerapia. Ao exame clínico, paciente apresentava choro rouco, discreta hipotonia, letargia e dificuldade de sucção. Além disso, havia relato de quadro convulsivo presenciado na admissão com resolução após administração de fenobarbital. Cartão vacinal em dia e amamentação exclusiva em seio materno. Mãe com diagnóstico de hipotireoidismo prévio à gravidez. Exame do pezinho sem alterações. Durante propedêutica para investigação da plaquetopenia, foi realizado painel hormonal com dosagem dos hormônios tireoidianos com o seguinte resultado: TSH 29,5; T4 0,6 e anti-TPO 2,8. Após exclusão de outras afecções que cursam com plaquetopenia, como doenças virais, dosagem de vitamina B12, e diante das manifestações clínicas apresentadas pela paciente foi optado por iniciar tratamento com levotiroxina 50 mcg/dia. A criança iniciou seguimento ambulatorial no serviço a cada 3 meses, com normalização da plaquetometria. A recomendação na revisão de literatura sugere acompanhamento até cerca de três anos de idade, quando a levotiroxina deve ser suspensa com o objetivo de definir se o hipotireoidismo é permanente ou transitório e a sua etiologia. **Discussão:** O hipotireoidismo congênito pode ser classificado em primário, secundário e terciário. O HC primário pode ser transitório, em 5% a 10% dos casos, em decorrência do uso materno de medicamentos antitireoidianos, exposição materna ou neonatal a agentes iodados, passagem transplacentária de anticorpos maternos que bloqueiam o receptor de TSH, deficiência da ingestão de iodo ou devido mutações específicas. No Brasil, a dosagem de TSH é a rotina recomendada para a triagem neonatal do HC. No entanto, o caso em questão demonstra a falha do teste de triagem e a importância da valorização dos sintomas clínicos apresentados na investigação de doenças raras. **Conclusão:** A apresentação clínica do HC costuma ser assintomática ou cursa com manifestações inespecíficas e de instalação lenta, o que torna o diagnóstico clínico difícil. A manifestação hematológica foi crucial para o raciocínio etiológico. O diagnóstico de trombocitopenia imune



secundária foi realizado e após o tratamento da afecção de base houve a resolução dos sintomas clínicos e dos achados laboratoriais.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.10.512>

UM MODELO DE EVOLUÇÃO PARA SÍNDROME MIELODISPLÁSICA PEDIÁTRICA: SOB UM OLHAR CITOGENÉTICO E EPIGENÉTICO

VL Lovatel^a, EF Rodrigues^a, CS Fernandez^b,
RC Tavares^a, APS Bueno^c, AS Fonte^d,
ES Costa^c, E Abdelhay^a, SCS Lima^e,
TS Fernandez^a

^a Centro de Transplante de Medula Óssea, Instituto
Nacional de Câncer (CEMO/INCA), Rio de Janeiro,
RJ, Brasil

^b Instituto de Matemática e Estatística,
Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ,
Brasil

^c Instituto de Pediatria e Puericultura Martagão
Gesteira, Universidade Federal do Rio de Janeiro
(IPPMG/UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^d Hematologia Pediátrica, Hospital Federal da
Lagoa, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^e Laboratório de Carcinogênese Molecular (CPQ/
INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Objetivos: A síndrome mielodisplásica pediátrica (SMD-p) é rara, sua etiopatologia é complexa e ainda não se sabe a causa de seu surgimento. Embora avanços rápidos tenham sido feitos na SMD no adulto, a genética e epigenética da SMD-p ainda são pouco compreendidas. Nesse sentido, o objetivo deste trabalho foi caracterizar as alterações citogenéticas e epigenéticas em SMD-p para verificar sua associação com seu desenvolvimento e evolução para LMA, buscando identificar marcadores de diagnóstico e prognóstico. **Material e métodos:** A análise citogenética foi realizada por bandejamento GTG e FISH. O estudo de expressão dos genes da maquinaria de metilação (DNMTs) e desmetilação (TET2/APOBEC3B) foram realizados por PCR quantitativa em tempo real. O perfil de metilação do gene *p15^{INK4B}* foi estudado por pirosequenciamento. **Resultados:** Dos 200 pacientes estudados citogeneticamente 50,5% apresentaram cariótipo anormal, sendo as alterações mais frequentes: -7, del(11)(q23), cariótipos complexos e +8. Essas alterações também estiveram associadas com a evolução da doença, que foi observada em 29% dos casos. O estudo epigenético mostrou uma superexpressão das DNMTs em relação aos controles (DNMT1 ($p < 0,01$); DNMT3A ($p < 0,02$) e DNMT3B ($p < 0,01$). Esse aumento de expressão esteve associado ao desenvolvimento e evolução para LMA (DNMT1 $p < 0,03$, DNMT3A $p < 0,02$, DNMT3B $p < 0,004$). A expressão de TET2 e APOBEC3B nos pacientes não apresentou diferenças significativas em relação aos controles. A hipermetilação do gene *p15^{INK4B}* foi observada em 35% (15/43) dos pacientes, estando mais presente em SMD-EB/SMD-EB-t (60%). A hipermetilação do gene *p15^{INK4B}* foi associada ao aumento de expressão em DNMT1 ($p < 0,001$), assim como os cariótipos anormais ($p < 0,006$), sendo as



principais alterações: -7/del7q ($p < 0,003$). **Discussão:** Nossos resultados mostraram que a CRI foi o subtipo mais comum, sendo as alterações associadas à evolução: -7, cariótipos complexos corroborando com a literatura. No entanto, diferente do esperado pela classificação do IPSS-R pacientes com del (11)(q23) e +8, também estiveram associados com a evolução da doença. Alterações epigenéticas na SMD-p são sutis sendo raras mutações DNMT3A e TET2. No entanto, observamos um aumento de expressão das DNMTs associada com a evolução da doença e a hipermetilação em $p15^{INK4B}$. Enquanto a expressão dos genes da maquinaria de desmetilação foi semelhante aos controles. Estudos mostram que o envelhecimento está associado há uma maior desregulação na maquinaria de metilação e desmetilação do DNA dos pacientes com SMD, contudo podemos observar que essas alterações tentem a acentuar com a evolução da doença para alguns genes importantes como o $p15^{INK4B}$. **Conclusão:** Nossos resultados mostraram que durante o desenvolvimento e evolução de SMD-p para LMA há um desbalanço progressivo na maquinaria de metilação com aumento de expressão das DNMTs. A hipermetilação em $p15^{INK4B}$ foi um evento mais tardio associado à progressão da SMD, principalmente nos pacientes que apresentaram -7/del(7q). Em conjunto nossos resultados sugerem um modelo de evolução de SMD para LMA. **Auxílio financeiro:** INCA – Ministério da Saúde, FAPERJ.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.10.513>

UNEXPECTED CONCOMITANCE OF ETV6-RUNX1 AND BCR-ABL1P210 IN A CHILD WITH B-CELL PRECURSOR ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

TC Barbosa^a, ALT Maciel^a, E Oliveira^b, ES Costa^b, CW Almeida^c, ST Rouxinol^c, M Emerenciano^a

^a Acute Leukemia RioSearch Group, Division of Clinical Research and Technological Development, Research Center, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^b Cytometry Service, Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^c Pediatric Hematology Department, Hospital Federal da Lagoa (HFL), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

ETV6-RUNX1 and BCR-ABL1 are recurrent primary events in pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (B-ALL), being the former the most common one. Elegant studies have shown that these are founder events, but additional genetic events are needed for leukemia development. Nonetheless, these common primary alterations are typically mutually exclusive. The presence of both ETV6-RUNX1 and BCR-ABL1 is a very rare event which has been previously reported in only two B-ALL cases, being one pediatric and one adult patient. Herein, we report a rare pediatric B-ALL case with simultaneous occurrence of ETV6-RUNX1 and BCR-ABL1. A 5-year-old boy was admitted to Hospital Federal da Lagoa, Rio de Janeiro, Brazil. At clinical investigation, he presented

hepatosplenomegaly, a white blood cell count of $0.7 \times 10^9/L$, 94% of blasts, Hb of 6.5 g/L, and platelet count of $16 \times 10^9/L$. The patient was treated according to the AIEOP-BFM protocol. He presented a poor prednisone response (at day 8; >1000 circulating lymphoblasts), the minimal residual disease at day 33 was negative (0.08%), and he was considered in complete remission. Four months after the diagnosis, the child is alive with negative levels of residual disease. The immunophenotyping was characterized by nTdT (low), CD10, CD13, CD19, CD21, CD22, CD24, CD33, CD34, CD38 and CD45, cCD66c, cCD79, CD81, CD123, and CD58 positive cells in 94.1% of lymphoblast cells and a diploid profile (DNA index of 1.09). ETV6-RUNX1 and BCR-ABL1 p210 were identified by reverse transcriptase PCR (RT-PCR). The presence of both rearrangements was confirmed by sanger sequencing. Moreover, additional copy number alterations (CNA) were evaluated by multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) using SALSA MLPA P335-C1. Deletions affecting IKZF1 (exons 2 and 3), CDKN2A (exons 2 and 5), CDKN2B (exon 2), PAX5 (exon 1), and ETV6 (exons 2, 3, 5 and 8) were detected. In consonance with previous studies, these CNAs are the most frequently secondary events found in patients with ETV6-RUNX1. Of note, IKZF1 deletions are enriched in patients with BCR-ABL1. Due to the lack of material for FISH analysis, the clonality of both biomarkers could not be verified. However, we observed a low load of BCR-ABL1 p210 transcript in comparison with the endogenous gene, suggesting that this gene fusion could be present in subclones. In conclusion, to the best of our knowledge, this is the second pediatric case identified with ETV6-RUNX1 and BCR-ABL1 gene rearrangement in concomitance, but is the first case reported with the p210 transcript, which is extremely rare in B-ALL. Previous studies have shown that the additional genetic events found can impact the usually favorable prognosis of ETV6-RUNX1 – positive B-ALL. The clinical significance for these rare patients with both rearrangements remains unclear due to the small number of reported cases to date. Therefore, it is very important to describe more cases which will ultimately enable future studies with larger series and clarify this enigmatic subgroup.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.10.514>

XANTOGRANULOMA SISTÊMICO INFANTO-JUVENIL – UM RELATO DE SUCESSO

LCA Gama, S Rouxinol, S Maia, AS Fonte, CW Almeida, M Rouxinol, R Souza

Hospital Federal da Lagoa (HFL), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Paciente, sexo feminino, nascida à termo, APGAR 8/9, parto normal, sem intercorrências no período gestacional. Desde o nascimento com lesões nodulares palpáveis, azuladas e palpáveis, de 0,5 a 1 cm, inicialmente localizadas na face. Aos 30 dias foi internada em hospital pediátrico com irritabilidade e distensão abdominal progressiva. À admissão apresentava-se pálida e apresentava nódulos cutâneos visíveis e palpáveis na face e extremidades, além de hepatomegalia e esplenomegalia maciça. Os exames de sangue mostraram anemia leve e

