

hipoglicemias em vigência do infusão intravenosa de solução glicosada, aventada hipótese de hiperinsulinismo, e coletada glicemia sérica, insulina e peptídeo C no momento da hipoglicemia, os respectivos resultados são: 51 mg/dL (70 - 99 mg/dL), 379,4 μ U/mL (2,6 - 24,9 μ U/mL) e 23,53 (1,1 a 4,4 ng/mL). Os exames de função renal, hepática e tireoidiana sem alterações. O mesmo persistiu com hipoglicemia apesar de terapia otimizada com solução glicosada e refeições regulares, glicemia de jejum entre 51 e 70 mg/dL do dia 17-31 do protocolo de quimioterapia. Após 20 dias da primeira aplicação da Peg-asparaginase houve normalização da glicemia, quando foi instituído desmame lento de prednisona. Paciente recebeu alta no dia 35 do ciclo de quimioterapia para seguimento de protocolo ambulatorial. **Discussão:** O uso da L-asp em protocolos de quimioterapia de inspiração pediátrica em adultos jovens melhorou os desfechos da LLA nesta população, porém são conhecidos os efeitos colaterais secundários a sua aplicação. O primeiro relato de hipoglicemia induzida pela L-asp data de 2012, e posteriormente uma casuística indiana com 146 pacientes evidencia incidência de 11,6% desta complicação, sendo a mesma mais prevalente na população infantil, não limitante para o uso da droga, associado a hiperinsulinemia e reversível com sua suspensão. Diante do exposto, observa-se a relação temporal entre a aplicação da Peg-asparaginase e o desenvolvimento de hipoglicemia, sem outro fator causal. **Conclusão:** Apesar da extrema importância da asparaginase em protocolos de quimioterapia, a sua aplicação deve ser monitorizada, com contraindicações e complicações que devem ser prontamente reconhecidas pela equipe de assistência.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.298>

**PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DOS
PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM
LEUCEMIA AGUDA NO HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO PROFESSOR ALBERTO
ANTUNES DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE
ALAGOAS (HUPAA/UFAL)**

DDG Cunha, LA Pereira, LSVB Melo, JPAS Netto,
TTM Moura, MCA Silva

Hospital Universitário Professor Alberto Antunes
(HUPAA), Universidade Federal de Alagoas (UFAL),
Maceió, AL, Brasil

Objetivo: Definir o perfil dos pacientes com diagnóstico de leucemia aguda (LA) no HUPAA/UFAL, sua mortalidade e identificar os fatores de prognóstico mais relevantes nesta população. **Material e métodos:** Estudo observacional, transversal e retrospectivo, realizado a partir de dados dos prontuários de pacientes no período entre 01/01/2016 e 01/01/2022. Comparações entre grupos foram realizadas por meio de teste T de student, Mann-Whitney, qui-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher, de acordo com as variáveis e sua distribuição. O método de Kaplan-Meier foi usado para análise de sobrevida e a comparação entre grupos foi realizada com teste log-rank (software Jamovi v2.3.13). **Resultados:** O grupo foi composto de 81 pacientes (LMA, 56 [69,1%] e LLA, 25 [30,9%]).

A mediana de idade no grupo da Leucemia Mieloide Aguda (LMA) foi de 48,5 anos e de Leucemia Linfóide Aguda (LLA) de 33 anos. Nos dois grupos, predominavam o sexo masculino (LMA, 29 [51,8%] e LLA, 15 [60%]), a raça parda (LMA, 50 [89,3%] e LLA, 21 [84%]) e ausência de obesidade ao diagnóstico (LMA, 48 [88,9%] e LLA, 19 [82,6%]). O principal subtipo diagnosticado na LLA foi o B (8 [64%]) e na LMA foi o de LMA com componente monocítico (23 [41,4%]). A maioria dos pacientes apresentavam cariótipo de prognóstico intermediário (LMA, 35 [62,5%] e LLA, 12 [52,2%]). Dos pacientes diagnosticados com LMA e LLA, 51 (91%) e 22 (91,7%) realizaram quimioterapia, respectivamente. Em relação ao transplante 6 (10,7%) pacientes com LMA e 4 (16%) com LLA realizaram TMO. Dos 81 pacientes da amostra, 63 (77,8%) faleceram (LMA, 42 [75%] e LLA, 21 [84%]). A principal causa de óbito foi infecção em ambos os grupos (LMA, 25 [59,5%] e LLA, 13 [61,9%]). A mortalidade precoce (dentro dos 60 primeiros dias do diagnóstico) foi de 48,2% no grupo da LMA e 24% da LLA. A sobrevida média em 1 e 2 anos foi inferior a 50% e 30%, respectivamente, nos dois grupos (Log-rank 0.719). No grupo da LMA, estiveram associados a redução da mortalidade: idade inferior a 50 anos ($p < .001$; OR 0.0473 [0.00564-0.397]) e o subtipo LMA promielocítica (p 0.021; OR 0.189 [0.0422-0.851]). O tempo superior a 7 dias entre o diagnóstico e o início do tratamento apontou para uma tendência de maior mortalidade (p 0.045; OR 4.10 [0.976-17.2]). Já no grupo da LLA, a idade inferior a 50 anos não mostrou impacto significativo na mortalidade (p 0.184; OR 1.63 [0.190-13.9]). **Discussão:** Identificamos uma alta taxa de mortalidade precoce e mortalidade associada a infecção nos portadores de LA tratados no HUPAA/UFAL. Para os portadores de LMA, idade acima de 50 anos mostrou associação significativa, assim como parece haver uma tendência a aumento de risco de óbito em pacientes com retardo no início de tratamento. Este intervalo elevado tem como a principal explicação a quantidade limitada de leitos. Os portadores de LMA promielocítica apresentaram melhores taxas de sobrevida, mas ainda consideravelmente inferiores aos da literatura. **Conclusão:** O presente estudo é o primeiro a descrever dados dos pacientes com LA tratados no Estado de Alagoas e revela os primeiros 6 anos de experiência do HUPAA/UFAL. As altas taxas de mortalidade precoce e óbito decorrentes de infecção apontam para a necessidade de implementação de medidas mais efetivas de controle de infecção em nosso serviço.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.299>

**ESTUDO DO PAPEL DE DNMT3A E TDT NA
PROMOÇÃO DE MUTAÇÕES EM FLT3 E NPM1
NA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA**

AKA Damasceno ^a, HFA Bouzada ^a, TF Aguiar ^b,
M Schramm ^c, FV Mello ^d, MM Lins ^e, M Ikoma ^f,
M Emerenciano ^a, BA Lopes ^a

^a Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^b Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (Hemorio), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^c Prontobaby, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

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

^e Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), Recife, PE, Brasil

^f Hospital Amaral Carvalho, Jaú, SP, Brasil

Introdução e objetivos: A leucemia mieloide aguda (LMA) é uma neoplasia maligna do tecido hematopoiético, na qual células precursoras da linhagem mieloide adquirem uma série de mutações que bloqueiam seus programas de diferenciação e maturação. A etiologia da doença está associada a uma paisagem genômica altamente heterogênea, na qual alterações nos genes FLT3 e NPM1 destacam-se por seu impacto no prognóstico clínico. Mutações nestes genes são identificadas em 25% e 33% dos pacientes com LMA e parecem atuar sinergicamente na manutenção do estado leucêmico. Em 2019, um grupo de pesquisadores propôs que a enzima desoxinucleotidil-transferase terminal (TdT) fosse responsável pela formação de pequenas inserções ou duplicações nos genes FLT3 (FLT3-ITD) e NPM1 (NPM1c). Essas alterações estão associadas a outras mutações pré-existentes nas células, em especial as que afetam o gene DNMT3A. Como essa DNA metiltransferase pode regular a expressão gênica na célula, nós buscamos investigar se mutações em DNMT3A podem contribuir para a desregulação da expressão de TdT e, com isso, facilitar a ocorrência de mutações em FLT3 e NPM1 na patogênese molecular da LMA. **MATERIAL E métodos:** Amostras de medula óssea e ou sangue periférico de pacientes diagnosticados com LMA foram utilizadas para a obtenção de DNA e RNA. As regiões com maior incidência de inserções nos genes FLT3 (éxon 14), NPM1 (éxon 12) e mutação em DNMT3A (éxons 19 e 23) foram amplificadas por PCR. As microinserções em NPM1 e FLT3 foram identificadas por análise de fragmentos e sequenciadas nos casos positivos. Mutações pontuais em DNMT3A foram identificadas por Sequenciamento de Sanger. **RESULTADOS:** Nossa casuística atual inclui 66 pacientes, dos quais 61% possuem idade pediátrica (0 a 18 anos). A proporção de pacientes com sexo feminino e masculino está semelhante (47% e 53%, respectivamente) e 15% apresentaram a forma promielocítica da doença (LMA-M3). Mutações em FLT3 e NPM1 foram identificadas em 15% e 18% dos casos, respectivamente. Quanto à classificação de risco prognóstico proposta pelo grupo European LeukemiaNet, 15% dos pacientes foram classificados com risco favorável, 84% com risco intermediário e 2% com risco adverso. O tamanho médio das inserções em FLT3 foi de 54 pares de bases, enquanto que as microinserções em NPM1 tiveram apenas 4 pares de bases. A mutação do tipo A (c.860_863dupTCTG) foi a mais observada no gene NPM1, correspondendo a 56% das mutações neste gene. Até o momento, rastreamos mutações no éxon 19 de DNMT3A em 21 pacientes, sendo que um deles apresentou uma mutação pontual no resíduo 735 (c.735TAC>TCC), que leva a uma substituição do resíduo de aminoácido tirosina por serina. **Conclusão e perspectivas:** A frequência de mutações em NPM1 e FLT3 verificada foi semelhante ao que vem sendo relatado na literatura. No momento, iniciamos a identificação de mutações no éxon 19 de DNMT3A e, ao longo do projeto,

pretendemos investigar também a presença de mutações no éxon 23 de DNMT3A. Além disso, já padronizamos e iniciaremos a avaliação dos níveis de expressão gênica de DNMT3A por RT-qPCR, a fim de associá-los a presença de mutações em FLT3, NPM1 e DNMT3A.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.300>

RISK FACTORS FOR ACUTE KIDNEY INJURY IN OUTPATIENT ADMINISTRATION OF HIGH-DOSE METHOTREXATE IN ADULTS WITHOUT DRUG MONITORING

CA Silva, J Pereira, EM Rego, V Rocha, WF Silva

Serviço de Hematologia, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP, Brazil

Introduction: Methotrexate is an antifolate that has been an essential part of chemotherapy regimens for acute lymphoblastic leukemia (ALL) and specific subtypes of non-Hodgkin lymphoma (NHL), when it is used in high-dose (HD, ≥ 1 g/m²) to overcome the blood-brain barrier. Nephrotoxicity is the major toxicity of HDMTX, possibly inducing critical organ damage and death if not early treated. Although some factors for drug-induced acute kidney injury (AKI) have been pointed out, the reality is that in resource-poor settings, HDMTX is usually administered in an outpatient clinic and without drug monitoring. The exact incidence of AKI after MTX in these conditions was not reported in adults yet. In this study, we intend to summarize our toxicity data after outpatient administration of HDMTX without drug monitoring. We aim to find risk factors and describe their outcomes in a real-life setting. **Methods:** This is a retrospective nested case-control study conducted at a large academic medical center in Sao Paulo, Brazil. Patients from 16 years old and above with ALL and NHL who received at least one outpatient infusion of HDMTX without drug level monitoring between Jan/2010 and Jun/2020 were included. Cases were those patients who developed AKI by KDIGO definition or with delayed MTX clearance (serum MTX level > 0.1 mM after 72h from drug infusion), when clinically suspected. A nested cohort of controls was composed of patients who did not develop the complication, sampling from a larger cohort of patients who received HDMTX. Cases and controls were randomly matched 1:2 for the employed protocol only. Conditional logistic regression was used to find baseline risk factors. **Results:** A total of 404 patients received at least one HDMTX, with 102 not fulfilling the inclusion criteria. Among 302 patients included, 840 infusions were performed (median 2 infusions/patient, range 1-10). Most patients had a diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) (37%), Burkitt lymphoma (BL) (19.5%), or ALL (18%) diagnosis. Most subjects received HDMTX within a course of Hyper-CVAD (HCVAD) or monotherapy (61%). Hospitalization occurred in 8.6% of infusions during the MTX nadir, with 4.6% needing intensive care, being febrile neutropenia the most common complication (63%). Twenty-five patients presented AKI after HDMTX administration, corresponding to 3% (95% CI 2-4.4) of MTX infusions and 8.3% (95% CI 5.5-12.1) of patients.