

meio. O geoprocessamento é um conjunto de técnicas de exibição e tratamento das informações de maneira especializada e multidisciplinar, a fim de gerar ferramentas que podem auxiliar a gestão das ações em saúde. O presente estudo objetiva caracterizar a distribuição dos casos de LPA com uso do geoprocessamento no estado de Pernambuco – PE. **Materiais e métodos:** Análise de coorte retrospectiva através da análise de dados secundários. O estudo avaliou todos os 141 prontuários de pacientes atendidos no Hospital Hemope, com diagnóstico de LPA no período de janeiro de 2007 a dezembro de 2018, por geoprocessamento no *software* QGIS versão 3.16. **Resultados:** Foram incluídos 110 prontuários de pacientes provenientes de 47 municípios dentre os 185 do estado de PE. Mapas da distribuição espacial dos casos de LPA e do fluxo de atendimento dos pacientes foram gerados, a partir da ferramenta de geoprocessamento. A distribuição espacial dos casos foi heterogênea e contemplou a Região Metropolitana do Recife – RMR, composta por 14 municípios, e o interior do estado, composto por 171. Cerca de metade dos pacientes (51%) foi proveniente da RMR e as duas cidades com o maior número de casos, Recife (22%) e Jaboatão dos Guararapes (8%), fazem parte desta área. Os pacientes do interior do estado (49%) foram provenientes de apenas 35 municípios, de modo que a maioria não apresentou nenhum caso. Dentre os municípios com casos de LPA, 91% referenciaram quatro pacientes ou menos e 60% apenas um paciente. **Discussão:** A maior parte dos municípios pernambucanos não apresentou casos de LPA durante os 12 anos avaliados, em concordância com a baixa frequência da doença na população geral. Dentre os municípios com casos identificados, a maioria apresentou número pequeno de casos, conforme esperado pela epidemiologia da doença, embora possa ocorrer subnotificação. A RMR correspondeu a metade da amostra, apesar de representar cerca de 1/3 da população do estado de PE. O presente estudo é unicêntrico e realizado no Recife, de forma que a distribuição de casos relativamente maior na RMR é esperada. A LPA requer tratamento urgente e de alta complexidade, realizado em centros especializados. O Hospital Hemope apresenta amostra fidedigna da realidade do estado, pois é referência na rede de saúde e corresponde a mais de 90% dos casos diagnosticados em PE no período estudado, segundo dados oficiais. **Conclusão:** O Hospital Hemope é um centro na rede de atenção à saúde para pacientes com LPA. Apesar da dificuldade de acesso, parte importante da coorte analisada advém de municípios distantes dos centros de referência e representa grande desafio para a organização dos serviços de saúde. O presente estudo demonstra o mérito do geoprocessamento como ferramenta para a otimização da rede de encaminhamento em saúde, ao fornecer informações relevantes sobre a distribuição geográfica de doenças.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.303>

PACIENTE COM LEUCEMIA E CROMOSSOMO DUPLO FILADÉLFIA: O QUE ESPERAR?

TCM Ribeiro, LCZ Contin, MEZ Capra, CP Brun, LB Silveira, CC Fischer, BM Menezes

Hospital Mãe de Deus (HMD), Porto Alegre, RS, Brasil

Objetivos: Descrever um caso de paciente com leucemia linfóide aguda com duplo Filadélfia. **Relato de caso:** Paciente feminina, 63 anos, previamente hígida, com hemograma normal janeiro de 2021, em abril do mesmo ano apresentou sintomas constitucionais e realizou hemograma que era sugestivo de leucemia aguda, com altas contagens (217710 blastos). Realizado diagnóstico de leucemia linfóide aguda (LLA), PCR BCR-ABL p210 positivo e p190 negativo, infiltração de sistema nervoso central e cariótipo complexo com duplo Filadélfia: 47,XX,add(7)(p22),t(9;22)(q34;q11.2),del(20)(q11.2q13.3),+der(22)t(9;22)[cp20]. A paciente realizou tratamento com HyperCVAD, blinatumomabe (sempre associados ao dasatinib) e transplante de células tronco hematopoéticas haploidentico com resposta completa e DRM negativa atualmente. **Discussão:** O ganho de uma segunda cópia do cromossomo Filadélfia é uma das principais alterações cromossômicas secundárias relacionadas à evolução clonal de células com t(9;22) na leucemia mieloide crônica (LMC). Esse ganho leva à aquisição de outra cópia do gene de fusão BCR/ABL1. Nos poucos relatos de caso sobre o assunto, geralmente o surgimento do duplo Filadélfia tem relação com a transformação da LMC em LLA. Em outro caso, esta anomalia cromossômica foi encontrada em uma paciente idosa com LLA que faleceu 13 meses após o diagnóstico, relatando que esta anomalia era um fator de mau prognóstico. Um relato mais recente também mostrou a relação da anomalia com a transformação da leucemia mieloide fase crônica em fase blástica. **Conclusão:** Apesar de todos os casos de duplo Filadélfia estarem associados à transformação de LMA em crise blástica/LLA, a nossa paciente possuía um hemograma normal pouco antes do diagnóstico de LLA, parecendo não se tratar de um quadro de LMC, apesar de PCR BCR-ABL p210 positivo (mais típico de LMC do que LLA). Além disso, nos poucos casos descritos os pacientes tiveram um prognóstico muito ruim e, apesar da paciente em questão possuir diversos fatores de risco, a mesma encontra-se com ótima resposta. A intenção deste relato é chamar atenção para essa anomalia pouco conhecida e pouco descrita e que na maioria dos casos parece ser um fator de mau prognóstico ou prever a evolução para fase blástica em LMC.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.304>

MUTAÇÕES DA VIA RAS-PI3K NAS LEUCEMIAS LINFOBLÁSTICAS AGUDAS DA PRIMEIRA INFÂNCIA

FVD Santos-Bueno, YDS Cabral, PVB Silva, SCS Lima, MS Pombo-De

EMiLI - Programa de Carcinogênese Molecular, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Racional: Alterações somáticas como rearranjos do KMT2A (KMT2A -r), ETV6-RUNX1 e hiperdiploidia, são adquiridas durante a vida intrauterina, porém, clones com ETV6-RUNX1 e hiperdiploidia por si só não são suficientes para evolução clínica de leucemias agudas de células precursoras B (LLAcpB), necessitando de alterações genéticas adicionais. A

ocorrência de mutações em genes da via RAS-PI3K são possíveis eventos secundários nesta via poligênica da etiopatologia das leucemias de origem intrauterina. Embora mutações somáticas na via RAS-PI3K foram identificadas em LLA com hiperdiploidia, *ETV6*-*RUNX1* e *KMT2A*-*r*, poucos estudos exploram alterações no contexto de avaliação de riscos e causalidade. **Objetivos:** Avaliar a prevalência de mutações em genes das vias de sinalização RAS e PI3K nas leucemias agudas da primeira infância (LAPI); comparar as alterações da via do RAS e PI3K nas LAPI divididas em dois grupos (i) *KMT2A*-*r* e (ii) hiperdiploidia e *ETV6*-*RUNX1*. **Materiais e métodos:** Pacientes com LLAPB com idade ≤ 60 meses aos diagnósticos foram incluídas neste estudo. As alterações citogenéticas-moleculares como hiperdiploidia (>50 cromossomos), *ETV6*-*RUNX1* e *KMT2A*-*r* foram detectadas através de citogenética/FISH/MLPA, RT-PCR e/ou multiplex RT-PCR. Mutações em *PIK3CA* (éxons 9/20) e *PIK3R1* (8/13) foram detectadas por RT-PCR e por Sequenciamento direto. As análises estatísticas foram realizadas com testes do χ^2 ; razões de chances (OR) foram avaliados pelo teste de regressão logística. **Resultados:** Foram incluídos 864 casos de LLAPB e as faixas etárias estratificadas em grupo (i) lactentes (≤ 11 meses) e grupo (ii) crianças com idades entre 13-65 meses. Os lactentes foram predominantes de imunofenótipo Pro-B (68,1%; $p < 0,001$) e os demais com LLA-CD10+. As alterações de hiperdiploidia e *ETV6*-*RUNX1* no grupo (ii) foram detectadas em 219 casos. *KMT2A*-*r* foi identificado em 179 casos e foi mais frequente no subtipo Pro-B CD10-. As mutações no gene *N/RAS* foram detectadas em 71 casos (8,2%) e foram mais presentes no grupo dos lactentes com *KMT2A*-*r* (68,6%), porém sem significância estatística ($p = 0,791$). Quatorze casos (38,9%) com hiperdiploidia e dois casos com *ETV6*-*RUNX1* (5,6%) apresentaram *N/KRAS* mutado. Foi realizado o rastreamento para mutações pontuais em *PIK3CA* (H1047R, C420R) e *PIK3R1* (D708Y, Y580N) em 31 casos e para a duplicação *in tandem* em *PIK3R1* em 81 casos com *KMT2A*-*r*. Estas mutações não foram detectadas em nosso estudo, porém identificamos a alteração c.3075 C>T; p T1025T localizada no éxon 21 de *PIK3CA*. **Discussão:** De acordo com a literatura, mutações em genes ativadores da via RAS-PI3K apresentam uma alta frequência de mutações (47%) em casos de lactentes com *KMT2A*-*r* em comparação aos outros grupos citogenéticos-moleculares e são frequentemente associados a eventos subclonais. Neste estudo, nós detectamos maior frequência de *N/KRAS* mutado em lactentes com *KMT2A*-*r*, sugerindo uma cooperatividade biológica entre a via RAS e o *KMT2A*-*r*. No entanto, até o momento, alterações na via PI3K demonstraram ser escassos eventos clonais. **Conclusão:** Nossos resultados preliminares consolidam com resultados da literatura que demonstram que mutações adicionais em genes envolvidos na via RAS-PI3K são mais recorrentes em lactentes.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.305>

ESTUDO DA ATIVAÇÃO ONCOGÊNICA DE FLT3 EM PACIENTES COM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

HFA Bouzada^a, AK Damasceno^a, CAP Poubel^a, TF Aguiar^b, M Schramm^c, FV Mello^d,

MM Lins^e, M Ikoma^f, BA Lopes^a, M Emerenciano^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: A leucemia mieloide aguda (LMA) possui grande heterogeneidade genética e difícil tratamento, sendo um desafio em oncologia. Frequentemente são observadas mutações no gene *FLT3* (fms-like tyrosine kinase 3), que codifica um receptor tirosina quinase muito importante nos processos iniciais da hematopoiese e cuja ativação regula vários processos celulares, como transcrição, proliferação e apoptose. Dois tipos de mutação são comuns nesse gene: a duplicação interna *in tandem* no domínio justamembrana (*FLT3*-ITD) e as mutações pontuais nos resíduos D835/I836 do domínio tirosina quinase (*FLT3*-TKD). Como consequência da ativação constitutiva do receptor *FLT3*, há maior estímulo à proliferação de clones leucêmicos. Além disso, estudos demonstram que a superexpressão de *FLT3* está associada a um pior prognóstico em pacientes com LMA. Há evidências de que este desfecho possa ocorrer independentemente da presença de mutações ativadoras, entretanto, ainda há pouca elucidação sobre o assunto. Com isso, buscamos determinar o nível de expressão gênica associado ao estado de ativação oncogênica de *FLT3* em pacientes com LMA. **Metodologia:** Para tal, amostras de pacientes diagnosticados com LMA estão sendo recebidas de diferentes centros: Prontobaby, IMIP, IPPMG-UFRJ, Hemorio e Hospital Amaral Carvalho. Além disso, as amostras estão sendo caracterizadas quanto à ocorrência das principais alterações de risco prognóstico definidas pela European LeukemiaNet (ELN): mutações em *FLT3* (ITD e TKD), *NPM1* e *WT1*. A busca por mutações em *FLT3*-ITD e *NPM1* está sendo realizada por análise de fragmentos, enquanto a busca por mutações *FLT3*-TKD e no gene *WT1* está sendo realizada por sequenciamento de Sanger. Por fim, para verificar a associação entre o nível de expressão de *FLT3* com marcadores de ativação desta via, dados de expressão gênica (RNA-seq) e proteica (RPPA) foram obtidos do banco de dados CCLE. Posteriormente foi realizada uma análise de expressão diferencial entre dois grupos de linhagens celulares de LMA: com mutação em *FLT3* vs. com baixa expressão de *FLT3*. **Resultados:** Até o momento, incluímos 63 amostras, sendo que a maior parte dos pacientes é do sexo masculino (51%) e com a mediana de idade de 12 anos (variação: 0-79 anos); o subtipo FAB M3 representa 13% dos casos. Do ponto de vista molecular, 14% dos pacientes possuem alteração no gene *NPM1*, 13% em *FLT3*-ITD, 1,26% em *FLT3*-TKD e nenhum paciente apresentou alteração no gene *WT1*. Seguindo a estratificação de risco prognóstico definida pela ELN, 8