

## TRATAMENTO DE RESGATE COM INIBIDOR DO BCL-2 (VENETOCLAX) EM PACIENTE COM RECIDIVA DA LEUCEMIA LINFOCÍTICA AGUDA (LLA) PÓS TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA (TMO)

LP Oliveira<sup>a</sup>, ALB Pena<sup>a</sup>, BA Cardoso<sup>a</sup>, MF Giovanardi<sup>a</sup>, C Souza<sup>a</sup>, RL Guedes<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Hospital Oncobio – Grupo Oncoclínicas, Belo Horizonte, MG, Brasil

<sup>b</sup> Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, MG, Brasil

**Objetivo:** Relatar um caso de paciente com Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) recidivada após o Transplante de Medula Óssea (TMO) com resposta satisfatória à terapia com inibidor de BCL-2 (Venetoclax). **Materiais e métodos:** Relato de caso. **Resultados:** Paciente do sexo feminino, 13 anos, com diagnóstico de LLA em dezembro de 2020. Ao diagnóstico, apresentava dor em quadril à esquerda associada a lesão osteolítica na bacia, sintomas neurológicos (paresia de membros inferiores, “marcha anserina”, perda de controle de esfíncter urinário), perda ponderal de cerca de 2kg e hipercalemia. Recebeu tratamento segundo protocolo BFM 2009, permanecendo com Doença Residual Mínima Positiva (DRM) no D78 de quimioterapia (0,8%). O tratamento foi modificado para blinatumomab, tendo a paciente recebido dois ciclos, com remissão fugaz após o primeiro e DRM positiva após término de segundo ciclo. Realizado TMO haploideótico aparentado (irmão) em outubro de 2021, com enxertia neutrofílica no D+12, evoluindo com recaída precoce no D+60 pós TMO e hipercalemia grau IV (CaT= 14,9 mg/dL) embora a avaliação de quimerismo do doador estivesse completa. A paciente recebeu mais um ciclo de blinatumomab seguida de infusão de linfócitos. Realizada uma nova avaliação medular cujo resultado evidenciou infiltração medular pela LLA por exame de anátomo patológico e imunohistoquímica em biópsia óssea uma vez que o mielograma encontrava-se hipocelular e em remissão. No resultado da imunohistoquímica foi encontrada a expressão do BCL2 e PAX5. Também foram solicitados exames de biologia molecular em amostra da medula óssea. Todas as análises cariotípicas da medula óssea mostraram 46XY em todas as células. Diante da história clínica de lesão osteolítica, hipercalemia e doença grave refratária, levantou-se a hipótese da presença da mutação no gene TCF3 e assim instituído empiricamente o tratamento combinado de venetoclax com blinatumomab. A paciente teve evolução satisfatória, encontra-se em remissão hematológica após o primeiro ciclo de 28 dias e aguarda um segundo transplante de medula de doador não aparentado totalmente compatível. **Discussão:** A paciente apresentou ao diagnóstico e durante recidiva hipercalemia, lesões osteolíticas e refratariedade à quimioterapia instituída, sugerindo alteração citogenética específica t(17;19) – TCF3-HLF [t(17;19)(q21-q22;p13)], que gera o fator de transcrição de fusão E2A-HLF. Tal mutação é uma rara translocação presente em menos de 1% dos casos de LLA infantil, com morte após 2 anos de diagnóstico, e está associada com hipercalemia, anormalidades adquiridas da coagulação e resposta terapêutica extremamente ruim à terapias convencionais, como a citarabina e vincristina. Pacientes com

esta mutação apresentam maiores taxas de mutação PAX 5, além de mutação BCL-2 (ambas presentes em imunohistoquímica da paciente), o que faz com que pacientes com a t(17;19) tenham melhor resposta à terapia alvo com venetoclax (inibidor de BCL-2). A adição de outras quimioterapias pode apresentar efeito sinérgico em alguns pacientes. **Conclusão:** Diante de casos de LLA refratária ou recidivada, a investigação de mutações específicas relacionadas, como Ph-like e TCF3, presentes em até 20% dos casos refratários, é essencial, visto que hoje estão disponíveis terapias alvo, capazes de induzir remissão medular nesses pacientes e aumentar a taxa de sobrevida dos mesmos.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.563>

## HYPERDIPOID KARYOTYPE ASSOCIATED WITH PHILADELPHIA CHROMOSOME IN A PEDIATRIC PATIENT WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

RS Torres<sup>a,b</sup>, VL Lovatel<sup>a</sup>, CP Zampier<sup>b</sup>, GR Neves<sup>c</sup>, TS Fernandez<sup>a</sup>, MDSP Oliveira<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Cytogenetic Laboratory, Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

<sup>b</sup> Pediatric Hematology-Oncology Program, Research Center, Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

<sup>c</sup> Pediatric Oncology-Hematology, Hospital Sarina Rolim, Sorocaba, SP, Brazil

**Objective:** An exacerbated proliferation of B-cell progenitors in bone marrow can evolve to a Precursor B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia (B-ALL). Molecular and chromosomal abnormalities affect differentiation and proliferation of lymphoid precursors. Chromosomal alterations (hypodiploidy and hyperdiploidy), rearrangements involving KMT2A gene and the translocations BCR-ABL (Ph+), TCF3-PBX1 and ETV6-RUNX1 can be used as biomarkers to predict prognostic. The association of hyperdiploidy with chromosomal translocations is observed in 1%–4% of hyperdiploidy patients in B-ALL. The aim of this study was to describe a rare case of B-ALL in an adolescent with BCR-ABL and hyperdiploidy. **Materials and methods:** Immunophenotyping was used to characterize the leukemia type. Molecular tests were performed to investigate the presence of recurrent chromosomal translocations in B-ALL. G-banding and Fluorescence in situ hybridization (FISH) were carried out to characterize the karyotype. **Results:** A 16-year-old girl was admitted in Hospital Sarina Rolim, São Paulo in February 2019 after experiencing 3 months of recurrent limb pain along with loss of weight, skin pallor and muscle weakness. The peripheral blood count showed 8.800 white blood cells/mm<sup>3</sup>, platelets count 90.000, hemoglobin 10 g/dL and hematocrit 30%. The immunophenotyping showed: CD19 +/+ +/+ +, CD20 –/+ +/+ +, CD10 +/+ +/+ +, CD66C +/+ +/+ +, CD123 –/+ +/+ +, CD9 +/+ +/+ +, CD127 –/+ +, CD44 +/+ +. The RT-PCR was negative for TCF3-PBX1, ETV6-RUNX rearrangements. It was detected the presence of Ph+ (P190). The results were consistent with B-ALL. The karyotype was: 58~61,XX,+2,+4,+6,+8,t(9;22)(q34;q22),+10,+11,+12,+13,+19,+20,+21,+22,+22,+der(22)

[cp16]/46,XX[1]. The patient was treated according to ALL BFM 2009 protocol associated with imatinib 400 mg/day. During the follow-up of minimal residual disease (D33), the patient presented hematological and infectious toxicity stage IV, requiring hospitalization due to febrile neutropenia and sepsis. Also, exhibited aseptic necrosis of the femoral head and underwent orthopedic surgery. The treatment has been completed in February 2021. In July 2022, the patient had no evidence of disease recidive but she acquired modest motor sequelae due to the orthopedic surgery. **Discussion:** Hyperdiploidy occurs in 30% of pediatric B-ALL. The most frequent chromosome gains are X, 4, 6, 10, 14, 17, 18 and 21. However, BCR-ABL translocation comprises 2%–5% of childhood ALL. There are only a few case reports of patients presenting BCR-ABL associated to hyperdiploidy. The outcome of patients can change according to these variations in genetic factors. Although BCR-ABL is associated with poor prognosis, the outcome has improved with implementation of tyrosine kinase inhibitors in Ph+ patients' therapy. **Conclusion:** We described an unusual case of pediatric B-ALL with hyperdiploid and Ph+ karyotype. This study and the literature review demonstrate the importance of cytogenetic and molecular tests during the diagnosis aiding to choose the treatment and improving the survival for ALL pediatric patients.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.564>

#### MORTALIDADE POR APLASIA DE MEDULA ÓSSEA NO BRASIL DE 2000 A 2019: EVIDÊNCIAS DO MUNDO REAL

TS Vilela, KN Areco, JAP Braga

Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

**Objetivo:** Descrever os dados de mortalidade por aplasia de medula óssea do Brasil no período de 20 anos (2000 a 2019). **Material e métodos:** Estudo descritivo que avaliou a mortalidade por aplasia de medula óssea em todo o território nacional entre 01/01/2000 a 31/12/2019 com base em dados procedentes do Sistema de Informações de Mortalidade (SIM - DATASUS), disponibilizados pelo Ministério da Saúde do Brasil, considerando a unidade da federação (UF) do registro do óbito. Para identificação da doença, incluíram-se dados que continham em qualquer campo do atestado de óbito (causa básica, causas intermediárias, causa imediata e causas contribuintes) pelo menos um código da Classificação Internacional de Doenças (CID) para Aplasia de Medula Óssea: CID-10 D60 e D61 e subcategorias. Excluíram-se os registros com etiologia oncológica como a causa básica de óbito associada à aplasia. Por análise descritiva foram exploradas as variáveis: idade, gênero, localização e causas de óbito atestadas. **Resultados:** Registrou-se durante o período de análise dos dados 15.157 óbitos por aplasia de medula óssea, dos quais 83,3% entre 30 e 40 anos de idade. A média de idade do óbito foi de  $37 \pm 2,9$  anos com mediana de 38 anos. Um total de 50,6% eram homens e a maioria dos registros (22,9%) de óbitos eram de residentes no Estado de São Paulo. A região sudeste correspondeu a 48,3% dos óbitos, seguida por Nordeste (23,1%) e

Sul (14,9%). A frequência de óbito registrada a cada ano também foi gradativamente maior desde 2000 ( $n = 521$ ; que representa 3,4%) até 2019 ( $n = 902$ ; equivalente à 5,9%). Como causa básica na declaração de óbito, o principal registro foi da CID-10 D61.9 (anemia aplástica não especificada) com 85,8%. A causa imediata referida do óbito, por sua vez, foi septicemia não especificada em 27,9% dos registros, seguida por outros sintomas e sinais gerais especificados (13%) e insuficiência respiratória aguda (7%). **Discussão:** A aplasia de medula óssea é uma rara doença hematológica que pode acometer os pacientes desde a infância e apresenta elevado grau de morbidade e mortalidade. Dados da literatura mostram a quinta década como pico do óbito, porém incluem mortalidade relacionada a doenças neoplásicas, as quais são mais frequentes quanto mais idoso. Nota-se que a frequência do óbito aumentou a cada ano, tendo como hipótese o maior reconhecimento da doença e colocando a mesma como causa básica. A maior frequência na região Sudeste pode estar relacionada não só à maior densidade demográfica, porém a maior distribuição de centros transplantadores e referência de tratamento. Como esperado, as principais causas imediatas de óbito foram septicemia e doenças respiratórias. Faz-se importante ressaltar que a falha de preenchimento de declaração de óbito é o principal viés para o estudo. A presença de 13% dos registros que identificaram na linha de causa imediata do óbito o CID referente a outros sintomas e sinais gerais especificados é apenas um exemplo da carência de dados mais concretos, os quais poderiam ajudar na compreensão da doença e de políticas e medidas para evitar o desfecho. **Conclusão:** O óbito por aplasia de medula óssea acomete mais a terceira década de vida e a taxa de mortalidade tem se elevado ao longo dos últimos 20 anos. Reforça-se o adequado registro na declaração de óbito para melhores descrições futuras.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.565>

#### PERSISTENT ALBUMINURIA IN A LARGE PROSPECTIVE COHORT OF CHILDREN WITH SICKLE CELL ANEMIA: RATES AND RISK FACTORS

AR Belisário<sup>a,b</sup>, ACSE Silva<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Centro de Tecidos Biológicos de Minas Gerais, Fundação Hemominas, Lagoa Santa, MG, Brazil

<sup>b</sup> Laboratório Interdisciplinar de Investigação Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brazil

**Aim:** Sickle Cell Anemia (SCA) modifies kidney structure and function. Progressive reduction in kidney function begins at very young stages of life with abnormally increased glomerular filtration rate, followed by albuminuria in late childhood. Albuminuria has been associated with poor prognosis. However, albuminuria is often intermittent in individuals with SCA, and its progression over time needs to be better understood. We aimed to investigate the progression of albuminuria and its risk factors in a large prospective cohort of children with SCA. **Methods:** We recruited steady-state