

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA RELACIONADA À MIELODISPLASIA COM TROMBOCITOSE EM PACIENTE PEDIÁTRICO: RELATO DE CASO

LN Cruz, CE Avila, DRN Garcia, TA Bonilha, RSP Silva, AMB Azevedo, AM Sousa, MGP Land, APS Bueno, DT Vianna

Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira (IPPMG), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Relato: Paciente feminina, 12 anos, iniciou febre e vômitos em dezembro de 2021. Foi avaliada no serviço de emergência com quadro de palidez cutânea, sem visceromegalias ou adenopatia. Ao hemograma, apresentava leucopenia leve, anemia e trombocitose moderada-graves. Foi transferida para o IPPMG em jan/2022 para investigação pela hematologia. A avaliação de medula óssea revelou hiperplasia eritroide e diseritropoese intensas, hiperplasia megacariocítica com micromegacariócitos e excesso de blastos. A Imunofenotipagem (IFT) demonstrou intensa displasia com características mieloproliferativas e aumento de blastos mieloides (16%). Apresentou cariótipo 46 XX, com duplicação da região cromossômica 2q36q37.3 em 95% das metáfases pela citogenética. O estudo molecular foi negativo para BCR:ABL1, e também para mutações em FLT3 tipo ITD, JAK2 V617 e no exon 9 de CAL-R; pesquisa de mutação em MPL em andamento. Seguiu em acompanhamento clínico, mantendo estabilidade clínica e laboratorial, com anemia moderada, trombocitose > 1.000.000 mm³ e percentual de blastos em sangue periférico < 20%. Em junho/22, evoluiu com aumento expressivo de blastos mieloides no sangue periférico (60%) e na medula óssea (50,7%). Novo estudo molecular foi negativo para RUNX1:RUNX1t1, CBFb:MyH1 e FIP1L1:PDGFRA, porém positivo para mutação FLT3-ITD. Foi iniciado tratamento para LMA de acordo com protocolo GELMAI. **Discussão:** Este caso contribui para a Discussão sobre Neoplasias Mielodisplásicas/Mieloproliferativas (SMD/NMP) na infância. A presença de trombocitose grave associada a citopenias com achados morfológicos compatíveis com NMP e SMD apontam para o diagnóstico de uma NMP em fase mais avançada, já com achados mielodisplásicos. De fato, nossa paciente possui critérios diagnósticos para SMD com número de blastos aumentado (5%–19% na MO ou 2%–19% em SP). A SMD na infância é uma desordem hematopoiética clonal, com incidência anual de 1–2 casos por milhão de crianças, sendo 10%–25% com excesso de blastos. Ela é biologicamente distinta daquela vista em adultos, com patogênese não completamente elucidada. A taxa de progressão para LMA é variável e achados preditores de transformação leucêmica ainda são pouco definidos. O papel das anormalidades genéticas nesse processo tem se mostrado relevante, como ressalta a recente classificação OMS de tumores hematológicos. Na transformação leucêmica, nossa paciente apresentou uma nova alteração genética (mutação no gene FLT3 tipo ITD) – um possível hit associado à leucemogênese. Na atual classificação OMS, a LMA precedida por SMD/NMP é chamada de LMA relacionada a mielodisplasia (LMA-RM). LMA-RM representa até 48% dos casos de LMA em adultos, sendo bem menos frequente na população pediátrica (aproximadamente 21%). O tratamento da LMA-RM pediátrica ainda é um desafio. Os pacientes pediátricos com LMA-RM

apresentam pior prognóstico se comparados àqueles com LMA de novo, com maior toxicidade relacionada a terapia e maior risco de recaída. Infelizmente, há poucos dados disponíveis para que haja consenso quanto ao melhor tratamento quimioterápico a ser adotado até o Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas (TCTH). Enquanto em pacientes com SMD avançada a quimioterapia intensa não é rotineiramente indicada, nas crianças com LMA-RM ela deve ser considerada, para que cheguem ao TCTH com a contagem de blastos reduzida e com menor chance de recaída. A paciente em questão não apresenta doador de MO compatível até o momento.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.596>

LINFOMA DE HODGKIN COM ACOMETIMENTO DE SISTEMA NERVOSO CENTRAL EM PACIENTE PEDIÁTRICO: RELATO DE CASO

LN Cruz, CE Avila, DB Aranha, APS Bueno, DT Vianna, RSP Silva, TA Bonilha, AMB Azevedo, MGP Land, AM Sousa

Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira (IPPMG), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Relato: Paciente de 6 anos, feminino, inicia em abril/2021 febre intermitente, queda do estado geral, adenomegalias, esplenomegalia, VHS 118 e pancitopenia progressiva. Internada em set/2021 para investigação. Diagnosticada com Linfoma de Hodgkin por histopatológico de linfonodo cervical. Imunohistoquímica positiva para CD30, EBV (LMP1) e PAX5 fraco, e negativa para CD15, CD68, CD3, CD163 e ALK1. Estádio IVB, com infiltração de medula óssea e PET-CT com captação em linfonodos supra e infradiaphragmáticos, baço e focos em esqueleto axial e apendicular proximal. Iniciou Protocolo Euro-Net – PHL 2017 (TL-3) em nov/21. PET-CT pós 2ºOEPA com resposta parcial. Seis dias após o término do tratamento (4ºCOP-DAC), inicia intensa cefaléia holocraniana, náuseas, perda de força em MMII, comprometimento da marcha, paresia em dimídio direito, disartria, convulsão focal e rebaixamento do nível de consciência. Líquor: celularidade 52 (96% mono), Proteína 29, LDH 61, glicose 52. VHS 23. RNM: Leptomeningite difusa, notadamente frontoparietal esquerda e frontal direita. Pequenas lesões nodulares com hipossinal em T2, sem realce evidente pelo meio de contraste, mais bem configuradas na região subinsular e temporal à esquerda. PET-CT: Hipermetabolismo cerebral predominantemente à esquerda e resolução em outros sítios. Rastreio infeccioso: PCR positivo para EBV e HHV7 no líquido e RT-PCR (genexpert) com traços de M. tuberculosis. Anticorpos anti NMDA e perfil painel paraneoplásico negativo. Realizou craniectomia descompressiva e biópsia cerebral em junho/2022. Histopatológico: Linfoma de Hodgkin com positividade para CD30, PAX5 e EBV; CD15 negativo. Após curso prolongado de dexametasona, craniectomia descompressiva e esquema RIP, paciente apresenta melhora parcial do sensorio, da força e coordenação com redução da pleocitose líquórica. Contudo evoluiu com amaurose bilateral. Iniciado esquema quimioterápico MIED (HD-MTX, ifosfamida, etoposídeo e dexametasona). **Discussão:** O linfoma de Hodgkin corresponde a 7% das neoplasias em crianças e é o câncer mais comum entre 15–19 anos. O envolvimento do

SNC, em qualquer faixa etária, é uma apresentação extremamente rara (0,02%–0,05%). Dentre os casos descritos, há diferentes formas de apresentação, com acometimento dural ou parenquimatoso, de localização cortical, cerebelar, multifocal ou leptomeníngeo, podendo ocorrer no diagnóstico inicial ou recaída. Tal heterogeneidade e o pequeno número de casos descritos trouxe desafios no diagnóstico e na escolha terapêutica da paciente em questão. Antes da biópsia cerebral, foi realizada uma investigação etiológica ampla do quadro neurológico apresentado pela paciente com rastreio infeccioso, paraneoplásico e autoimune. Digno de nota que houve positividade para o EBV no LCR, patógeno associado com a patogênese da doença. A escolha do tratamento a ser seguido foi feita após discussão entre especialistas, com proposta curativa, visto que não há protocolo específico para o envolvimento do SNC e a paciente em questão apresentou boa resposta ao tratamento padrão nos demais sítios com progressão de doença em sítio isolado. Dentre os casos já reportados, não encontramos padrão dentre aqueles pacientes que tiveram desfecho favorável e dentre as crianças envolvidas, a maioria era paciente com doença recaída. Proposta de TCTH e radioterapia em discussão.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.597>

LACTENTE COM RECIDIVA MUITO PRECOCE DA LEUCEMIA LINFOCÍTICA AGUDA (LLA) E TRANSFORMAÇÃO PARA A LINHAGEM DE SWITCH DURANTE A INFUSÃO DE BLINATUMUMAB SUBMETIDA AO TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA (TMO)

LP Oliveira^a, ALB Pena^a, BA Cardoso^a, MF Giovanardi^a, C Souza^a, RL Guedes^b

^a Hospital Oncobio - Grupo Oncoclínicas, Belo Horizonte, MG, Brasil

^b Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, MG, Brasil

Objetivo: Relatar o caso de lactente com diagnóstico de recidiva muito precoce da Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) e transformação para a linhagem Switch submetida a diversos protocolos de tratamento e ao Transplante de Medula Óssea (TMO). **Material e métodos:** Relato de caso. **Resultados:** Lactente do sexo feminino com diagnóstico de LLA pré B alto risco (translocação 10; 11 - MLL+) aos 8 meses de idade, submetida a tratamento quimioterápico segundo Protocolo Interfant 06. No oitavo dia de tratamento, foi classificada como boa respondedora ao corticoide por ter menos de 1000 blastos no sangue periférico. Avaliação da Doença Residual Mínima (DRM) do D15 da indução mostrou resposta satisfatória com 0,8% de blastos ao mielograma e no D33 encontrava-se negativa. O tratamento foi continuado com o monitoramento de DRM a cada bloco a ser iniciado e, antes de iniciar o bloco MARMA, estava com 2,2% de células atípicas por imunofenotipagem. Sem doador aparentado, foi cadastrada no REREME (Banco de Receptores de Medula Óssea) e encontrado doador com 100% de compatibilidade. Após a recuperação medular, antes de iniciar o segundo bloco quimioterápico (OCTADAD), foi realizada uma nova avaliação de DRM cujo resultado foi

negativo. Em paralelo, já estava em preparo (exames, autorização de Tiotepa, coleta de medula óssea do doador) para ser submetida ao transplante de medula óssea. Ao término do bloco OCTADAD, foi internada no setor de TMO quando a avaliação medular pré-transplante evidenciou 56% de blastos linfóides com fenótipo semelhante ao diagnóstico (CD19+). Diante do diagnóstico de recidiva muito precoce com possibilidade de TMO, foi administrado o Blinatumumab. No décimo quinto dia de infusão, realizada aspiração de medula óssea, cujo resultado mostrou blastos com características fenotípicas mielóides e linfóides, com blastos mielóides em maior porcentagem, sendo diagnosticada a Leucemia Switch. Foi administrado um novo ciclo quimioterápico com Fludarabina + Citarabina (FLAG) e nenhuma resposta foi alcançada, com 99% de blastos na medula óssea. Na tentativa de obter a remissão para ser encaminhada ao transplante de medula, recebeu Mitoxantrone + FLAG e, durante o período de aplasia, fez o condicionamento com Etoposídeo associado à irradiação corporal total, seguido do transplante de medula óssea com doador não aparentado. Paciente obteve boa evolução durante e após o TMO. Encontra-se no D+240 e em remissão da doença com DRM negativa nos dias D+30; D+60, D+100, D+199. A avaliação de quimerismo está completa em todas as avaliações de medula óssea. **Discussão:** A lactente foi diagnosticada inicialmente com LLA pré-B, MLL positiva. A resposta inicial foi satisfatória, mas precocemente teve a recaída da doença com mudança de linhagem blástica após ser instituído o tratamento com Blinatumumab. Diante da gravidade do quadro e restrição de novas possibilidades terapêuticas, foi optado por realizar o transplante de medula óssea durante o período de aplasia pós resgate (MITO-FLAG). A paciente apresentou boa evolução e encontra-se em remissão após 6 meses do transplante de medula óssea. **Conclusão:** Frente aos casos de leucemias agudas na infância de alto risco, com refratariedade aos protocolos tradicionais e à existência de doador não aparentado, é razoável e aceitável a realização do TMO no momento da aplasia após bloco de quimioterapia de resgate.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.598>

VARIANTES CRHR1RS242942 E NR3C1RS41423247 ESTÃO POSITIVAMENTE ASSOCIADAS AO RISCO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA NO BRASIL

VM Carvalho, AAC Filho, FHP Braga, SCS Lima, MDS Pombo-De

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

Objetivos: Fatores genéticos e ambientais são associados à etiopatogênese da Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) pediátrica. Schmiegelow e cols propuseram um modelo hipotético de natureza multifatorial em que se insere o estímulo do eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal (HPA), sendo que o cortisol seria capaz de eliminar clones pré-leucêmicos. Os genes CRHR1 e NR3C1 atuam no eixo HPA para regulação da síntese de cortisol. Nosso objetivo é testar se as variantes CRHR1 rs242942 e NR3C1 rs41423247 estão associadas ao risco