

RETICULOCYTE COUNTS AS A BIOMARKER FOR PAIN CRISES IN SICKLE CELL ANEMIA

CC Guarda ^{a,b}, SCMA Yahouedehou ^a,
RP Santiago ^a, SPC Valverde ^a, LM Fiuza ^a,
CVB Figueiredo ^a, RM Oliveira ^a,
VML Nascimento ^c, MM Aleluia ^b,
MS Gonçalves ^a

^a Laboratório de Investigação em Genética e Hematologia Translacional (LIGHT), FIOCRUZ, Salvador, BA, Brazil

^b Laboratório de Patologia Aplicada e Genética, Universidade Estadual de Santa Cruz (UESC), Ilhéus, BA, Brazil

^c Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Estado da Bahia (HEMOBA-BA), Salvador, BA, Brazil

Sickle cell anemia (SCA) is a hemolytic disorder characterized by reduced red blood cell lifespan due to repeated sickling processes. Patients have complications as a consequence of hemolysis, vaso-occlusion, inflammation, and endothelial dysfunction. Disease management consists of laboratory monitoring of biomarkers and further medical assistance for clinical manifestations. We aimed to investigate laboratory parameters associated with pain crises in SCA patients. In this cross-sectional analysis, we included 63 SCA patients, of whom 27 were female, with a mean age of 14.6 ± 3.6 (median: 15) years. Eleven patients received blood transfusions, none were taking hydroxyurea, and all were in steady state. Laboratory investigation was carried out, and clinical data was assessed using a standardized and confidential questionnaire and confirmed by the medical records. All patients were followed at the Bahia Hemotherapy and Hematology Foundation (Hemoba). This study received approval from the Institutional Research Board (protocol number 1400535) and was conducted in compliance with the ethical principles established by the revised Declaration of Helsinki. We grouped the patients into pain crisis + (patients who experienced at least 1 pain crisis in the past six months) and pain crisis – (patients who did not experience at least 1 pain crisis in the past six months) to perform the analysis. We found that 38 patients experienced painful crises in the last six months (pain crisis +), while 25 did not experience (pain crisis –). Regarding laboratory parameters, pain crisis patients + presented increased red blood cells, monocytes, and absolute reticulocyte counts, as well as increased HDL-C and decreased NOM levels. We drew a receiver operating characteristic (ROC) curve to test whether these parameters helped distinguish the patient groups. All the ROC curves were statistically significant (red blood cell counts: AUC = 0.647, $p = 0.05$; monocyte counts: AUC = 0.657, $p = 0.036$; absolute reticulocyte counts: AUC = 0.708, $p = 0.006$; HDL-C: AUC = 0.648, $p = 0.015$; NOM: AUC = 0.687, $p = 0.012$). We classified the laboratory parameters according to the median value of each variable and performed a Fisher's Exact Test (χ^2). We found no statistical significance for red blood cell and monocyte counts or HDL-C levels. In contrast, pain crisis patients + had increased reticulocyte counts ($p = 0.019$) and decreased NOM levels ($p = 0.008$). Finally, we designed a multivariate linear regression model

with pain crisis as a dependent variable. Our model was statistically significant ($p = 0.006$), and absolute reticulocyte counts were independently associated with pain crises in SCA ($p = 0.039$, $\beta = 0.261$, $R^2 = 0.248$). Increased reticulocyte counts in SCA are a common finding associated with hemolysis, stress-induced erythropoiesis, bone marrow response, and red blood cell turnover. A pain crisis in SCA may start due to a vaso-occlusive episode, which is a hallmark of the disease. Therefore, the identification of accessible laboratory biomarkers is helpful in clinical management. Due to the small sample size and cross-sectional design, our results should be interpreted cautiously. However, our findings may guide further studies in which reticulocyte counts are an essential endpoint for SCA. Our results suggest that absolute reticulocyte counts are an important biomarker for pain crisis in SCA.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.1076>

ANÁLISE DE SOBREVIDA DE PACIENTES PEDIÁTRICOS DIAGNOSTICADOS COM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA – UMA EXPERIÊNCIA DE 20 ANOS DO HOSPITAL INFANTOJUVENIL DE BARRETOS DO HOSPITAL DE AMOR

BP Martins, YA Moura, AP Dutra, LGPME Souza,
BF Baglioli, R Balceiro, LF Lopes, AF Oliveira

Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos,
Barretos, SP, Brasil

A Leucemia Mieloide Aguda (LMA) corresponde a até 50% das mortes relacionadas à leucemia. Embora nas últimas décadas tenha sido observada significativa melhora no prognóstico com avanços no diagnóstico e terapias propostas, em países de renda média a baixa como Brasil a sobrevida de pacientes pediátricos com LMA ainda é de 30-40%. Objetivos: Descrever a sobrevida global e livre de eventos dos pacientes pediátricos diagnosticados com LMA no Hospital Infantojuvenil de Barretos, no período de janeiro de 2002 a junho de 2022. Materiais e métodos: Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo. A análise de sobrevida foi estratificada em dois períodos distintos: Entre janeiro/2002 a maio/2013 (tratamento realizado na unidade de adultos do Hospital de Câncer de Barretos); e junho/2013 a junho/2022 (tratamento e suporte realizados na unidade infantil do Hospital). As sobrevidas global (SG) e livre de eventos (SLE) foram avaliadas considerando todos os pacientes LMA, LMA exceto leucemia promielocítica aguda (LPA) e, também, considerando apenas as LPA. Resultados: Foram incluídos 83 pacientes, sendo 25 no primeiro período e 58 no segundo período. Analisando o período de 20 anos, incluindo todos os pacientes pediátricos com LMA, encontrou-se SG de 37,7% e SLE de 35,8%. Excluindo LPA, a SG foi de 31,9% e a SLE foi de 31,2%. Já dentre os pacientes com LPA, a SG foi 64,3%. Ao avaliar a sobrevida nos dois períodos separadamente, a sobrevida global foi de 28% no primeiro período e 41,4% no segundo período. O óbito durante fase de indução chegou a 52,6% no primeiro período, e quase 50% dos pacientes tinham hiperleucocitose; a maioria dos pacientes desse período analisado foram tratados segundo protocolo

BFM; 26,5% dos pacientes tiveram recaída de doença. O protocolo brasileiro GELMAI foi implantado recentemente e dos 10 pacientes incluídos não houve nenhum óbito na fase de indução. Quando a sobrevida foi estratificada segundo grupo de risco genético, pacientes de baixo risco tiveram uma sobrevida global de 50%, superior quando comparado aos risco intermediário e alto, com 30 e 28,6% de sobrevida, respectivamente. Discussão: Em nosso serviço, foram observadas taxas elevadas de óbito indutório nos pacientes com LMA. O diagnóstico tardio de muitos pacientes devido a dificuldade em serem referenciados a um centro oncológico, assim como quimioterapia intensiva indutória de protocolos internacionais e cuidado suportivo deficiente podem ser considerados para esse achado. Certamente, o cuidado às crianças realizado por pediatras – oncologistas, intensivistas, equipe multidisciplinar – em hospital pediátrico influenciou na melhora sobrevida global e redução de óbito indutório no serviço a partir de 2013. Conclusão: Pode-se inferir, com os dados obtidos, a importância de um serviço de tratamento especializado em conduzir crianças graves, com suporte necessário e de fácil acesso à disposição, além de profissionais treinados ao atendimento à população pediátrica. A morbimortalidade relacionada ao tratamento, entretanto, permanece um desafio nos países em desenvolvimento, inclusive neste Hospital, com a proposição de tratamentos de intensidade reduzida na indução se mostrando uma realidade factível em países de baixa e média renda como o Brasil.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.1077>

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA PEDIÁTRICA: DA CLASSIFICAÇÃO MORFOLÓGICA À ASSOCIAÇÃO COM IMUNOFENOTIPAGEM, CITOGENÉTICA E MOLECULAR - UM HISTÓRICO DOS PACIENTES ATENDIDOS PELO HOSPITAL DE CâNCER INFANTOJUVENIL DE BARRETOS

BP Martins, A Tansini, TRT Santis, BB Ariguchi, LGPME Souza, BF Baglioli, R Balceiro, LF Lopes, AF Oliveira

Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos, Barretos, SP, Brasil

A Leucemia Mieloide Aguda (LMA) corresponde a cerca de 15% das neoplasias hematológicas da infância. O diagnóstico, inicialmente baseado em características morfológicas, foi sendo refinado ao longo dos anos com a implementação de novas ferramentas diagnósticas. Objetivos: Caracterizar clínico e laboratorialmente pacientes pediátricos diagnosticados com LMA, correlacionando os achados das diversas ferramentas diagnósticas empregadas. Materiais e métodos: Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo com pacientes de 0-18 anos de idade com LMA, diagnosticados e tratados no Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos, no período de janeiro de 2002 a junho de 2022. Resultados: Foram incluídos 83 pacientes com mediana de 9,2 anos. Dos achados de

hemograma, 36,1% se apresentaram com leucometria acima de 50.000/mm³. Mielograma foi realizado em 97,5% dos pacientes, 98,8% imunofenotipagem por citometria de fluxo, 75,9% citogenética e 74,7% análise molecular. Segundo classificação morfológica adotada (FAB), LMA M2 e M5 (20,5%) foram os subtipos mais frequentes. Dos achados imunofenotípicos, 100% dos pacientes com LMA FAB M1, M2 e M3 tinham MPO+ e nenhum dos pacientes FAB M0; expressão anômala de CD19 foi observado em 37,5% dos pacientes FAB M2 e, destes, 83,3% tinham na pesquisa genética identificação de RUNX1::RUNX1T1. Todos pacientes com LMA M5, 60% dos pacientes LMA M4 e 77,8% dos FAB M3 tinham CD64+. No que diz respeito à expressão anômala de CD56, mais de 80% dos pacientes com LMA M5 e 75% dos pacientes LMA M4 e M2 tinham mieloblastos CD56+. O antígeno HLA-DR foi negativo na população blástica em 84,6% dos pacientes com diagnóstico de LMA M3; correlacionando com a presença t(15;17) PML::RARA, 80% eram HLA-DR– e 54,5% CD34–. A análise citogenética foi alterada em 58,7% e desses 21,6% tinham cariótipo de pior prognóstico. Anormalidades genéticas recorrentes foram observadas em 37,8% pacientes com cariótipo alterado, enquanto 40,5% destes possuíam LMA sem outra especificação. A alteração molecular mais comum foi PML::RARA (18,6%), seguida do rearranjo KMT2A::MLLT3 (15,8%). A pesquisa de mutação dos genes FLT3, NPM1 e CEBPA foi disponível para 46 pacientes, com 14,9%, 9,5% e 9,1% pacientes positivos, respectivamente. Discussão: A LMA é uma doença heterogênea e sua classificação engloba aspectos clínicos e laboratoriais para definição prognóstica e terapêutica. As características morfológicas, imunofenotípicas, genéticas se correlacionam e muitas vezes os achados iniciais permitem inferir mutação a ser encontrada. É descrito que 20-25% dos pacientes pediátricos tenham alterações genéticas recorrentes. No presente estudo 13,5% possuíam tal alteração, sendo a maioria envolvendo rearranjos do gene KMT2A, compatível com os 10-15% esperado na faixa etária pediátrica. Dos 40% de pacientes com LMA M2 e CD19+, mais de 80% tinha t(8;21), corroborando o que é descrito na literatura. HLA-DR foi negativo em 80% dos casos de LMA com t(15;17) PML::RARA, conforme esperado. Conclusão: Encontrou-se similaridade à literatura quanto a classificação morfológica da LMA, assim como a associação entre perfil morfológico, imunofenotípico e genético de alguns subtipos de LMA.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.1078>

ANÁLISE DAS ALTERAÇÕES DO METABOLISMO DE TIOPURINAS EM UM SERVIÇO DE ONCOLOGIA PEDIÁTRICA

VM Rosa^a, ALR Pacheco^a, AN Daros^b, MEC Sa^b, BA Lopes^b, G Kurtz^b, CIO Rego^a, BG Marques^a

^a Associação de Combate ao Câncer de Goiás (ACCG), Hospital Araújo Jorge, Goiânia, GO, Brasil

^b Laboratório de Genética das Leucemias Agudas (GenLab), Instituto Nacional de Câncer (INCA), Brasília, DF, Brasil