

está por volta dos 60 anos, de acordo com o encontrado na literatura. A incidência foi maior nos homens. Os sintomas mais frequentes estão relacionados ao sistema esquelético e à anemia. Não encontramos alterações relevantes nas séries branca e plaquetária. Ao contrário do esperado, encontramos mais hipocalcemia do que hipercalcemia, conforme descrito na literatura. A β 2-microglobulina estava aumentada na maioria dos pacientes, assim como a albumina estava baixa. A proteína monoclonal mais comum foi a IgG, seguida da IgA. Uma imensa parte dos pacientes chegou ao diagnóstico já com lesões osteolíticas, principalmente em coluna e crânio. O estadiamento, também à época do diagnóstico, já se encontra avançado na maioria das vezes.

564. DIAGNÓSTICO TARDIO DO MIELOMA MÚLTIPLO E O IMPACTO NA SOBREVIVÊNCIA: UMA CORRELAÇÃO CLÍNICO-LABORATORIAL

Farias DLC^a, Bastos FA^a, Amaral CAD^a, Tavares RS^a, Alcântara KC^b

^a Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, GO, Brasil

^b Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, GO, Brasil

Introdução: O mieloma múltiplo (MM) é a segunda neoplasia hematológica mais frequente (10%). É uma neoplasia de plasmócitos, caracterizada por extensa infiltração da medula óssea, produção de imunoglobulina (Ig) monoclonal e disfunções associadas, como lesões ósseas, anemia, hipercalcemia e disfunção renal. Apesar de incurável, houve aumento significativo da sobrevivência nas últimas décadas, pelo diagnóstico mais precoce e medidas terapêuticas mais eficazes. É importante o registro do perfil dos pacientes brasileiros, permitindo a elaboração de políticas de saúde visando a aprimorar o diagnóstico e o tratamento. **Objetivo:** Analisar o perfil clínico-laboratorial ao diagnóstico dos pacientes com MM atendidos no Ambulatório de Doenças Linfoproliferativas Crônicas do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (HC-UFG). **Metodologia:** Estudo retrospectivo e observacional conduzido no HC-UFG com pacientes admitidos entre janeiro de 2007 e agosto de 2013. Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HC-UFG. **Resultados:** Foram avaliados 88 pacientes, com mediana de idade de 61 anos (mulheres: 62 anos; homens: 59 anos). A maioria (65,9%) tinha menos de 65 anos e 53,4% eram do gênero masculino. 30% eram brancos, 61,2% pardos e 8,8% negros. Trabalhadores rurais aposentados: 19%. Estadiamento de Durie e Salmon (DS): 10,2% estágio I (10,2% I-A e nenhum caso I-B), 18,2% estágio II (17,1% II-A e 1,1% II-B) e 71,6% estágio III (36,4% III-A e 35,2% III-B). Estadiamento ISS: avaliável para 72 pacientes (81,8%), sendo 13,9% estágio I, 37,5% estágio II e 48,6% estágio III. IgG foi a Ig monoclonal mais frequente, 48,8% (IgG kappa em 56,5%), seguida por 23,8% IgA, 21,4% com produção exclusiva de cadeias leves, 3,6% não secretor e 2,4% biclonal (IgG/IgA). Não detectou-se IgM, IgD ou IgE. A cadeia leve mais frequente foi lambda (72,2%). Não analisadas cadeias leves livres. Apresentaram anemia 63,6%, creatinina ≥ 2 g/dL 38,6%, hipercalcemia 24,7% e lesão óssea 76,5%. A insuficiência renal (IR) foi mais prevalente nos produtores exclusivos de cadeias leves: 68,4%, *versus* 30,4% nos demais pacientes ($p = 0,003$). O esquema de tratamento individualmente mais utilizado foi talidomida/dexametasona (48,8%). Cerca de 29,5% dos pacientes avaliados foram a óbito, sendo 47,8% nos três primeiros meses após o diagnóstico. Choque séptico foi a causa mais frequente (65,4%). **Discussão:** Similarmente a outros estudos brasileiros, a mediana de idade foi mais jovem e prevaleceu o diagnóstico com doença avançada. IR ao diagnóstico foi quase o dobro da frequência da literatura, que pode se justificar pelo diagnóstico tardio e predominância de cadeia leve lambda (72,2%, contra 20% da literatura), de pior prognóstico. Os esquemas de tratamento atuais empregam $\geq$ três drogas, mas, por conta da presença de pacientes de diagnóstico mais antigo, talidomida/dexametasona foi o tratamento de primeira linha mais utilizado nesse grupo. O impacto do diagnóstico tardio também encontra-se nos óbitos precoces observados, com quase metade ocorrendo nos três primeiros meses após o diagnóstico. **Conclusão:** A maioria dos pacientes diagnosticados com MM no HC-UFG são mais jovens que a literatura e apresentam-se em estágio avançado, com elevada incidência de IR e de óbito precoce. Tais achados demonstram a importância de políticas de saúde que melhorem a precocidade do diagnóstico e tratamento desse grupo de pacientes.

HEMATOLOGIA PEDIÁTRICA

HEMATOLOGIA PEDIÁTRICA

565. IMMUNE IMBALANCE IN ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA: POLYMORPHISMS OF TRANSCRIPTION FACTOR FOXP3 AND CIRCULATING TREG-ASSOCIATED CYTOKINES TGF-B1 AND IL-10

Oliveira CEC^a, Amarante MK^a, Perim AL^a, Guembarovski RL^a, Hiroki CH^a, Fujita TC^b, Ishibashi CM^b, Watanabe MAE^a

^a Universidade Estadual de Londrina (UEL), Londrina, PR, Brazil

^b Centro Universitário Filadélfia (UniFil), Londrina, PR, Brazil

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common childhood malignancy and accounts for approximately 80% of leukemias in pediatric patients. Regardless of the unknown etiology and pathogenesis of ALL, a lack of immune stimuli during childhood has been related to leukemia susceptibility. Regulatory T cells (Tregs) may play a role in carcinogenesis, acting in the suppression of immune activation as critical mediators of homeostasis and self-tolerance, associated with tumor microenvironment. Their suppressive phenotypes are maintained by expression of the Forkhead box P3 (FOXP3) transcription factor and stimulatory cytokines, such as transforming growth factor beta (TGF-Beta) and interleukin 10 (IL-10). To investigate the role of FOXP3 and the imbalance of Treg-related cytokines in the pathogenesis of ALL, two promoter region polymorphisms of FOXP3 and plasma concentration of Treg-associated cytokines were evaluated in samples from childhood ALL patients and age-matched healthy controls among a southern Brazilian population. A case-control study was conducted involving 61 Brazilian children and adolescents with ALL and 73 cancer-free subjects. All subjects were genotyped for rs3761548 and rs2232365 FOXP3 polymorphisms using allele specific-polymerase chain reaction (AS-PCR) assay. ELISA protocols were performed for determination of TGF-B1 and IL-10 in plasma. There was no association between alleles or genotypes of FOXP3 polymorphisms and ALL development risk nor clinical outcome ($p > 0.05$). TGF-B1 levels differed significantly between ALL and control groups ($11.31 \text{ ng/mL} \pm 1.71$ vs. $24.12 \text{ ng/mL} \pm 1.12$; $p = 0.0007$), but not IL-10 levels ($3.7 \text{ pg/mL} \pm 1.0$ vs. $5.4 \text{ pg/mL} \pm 1.5$; $p = 0.79$). Considering recurrence risk status of ALL patients, cytokine levels did not differ between high and low risk patients. FOXP3 polymorphisms were not associated with TGF-B1 plasma levels deviations between groups, but they were significantly decreased comparing genotypes between ALL and control groups. In addition, homozygosity for variant allele of rs3761548 polymorphism showed increased cytokine levels in controls, but not in ALL patients. TGF-B1 plasma levels were significantly lower in newly diagnosed patients ($2.17 \text{ ng/mL} \pm 1.2$) than treatment ($12.16 \text{ ng/mL} \pm 2.5$; $p < 0.001$) and complete remission ($17.62 \text{ ng/mL} \pm 3.1$; $p < 0.0001$) groups. Conversely, IL-10 plasma levels were significantly higher in the diagnosis group ($9.71 \text{ pg/mL} \pm 3.7$), compared to treatment ($3.48 \text{ pg/mL} \pm 1.3$; $p = 0.01$) and complete remission ($0.12 \text{ pg/mL} \pm 0.1$; $p = 0.0001$) groups. Whereas FOXP3 polymorphisms were not associated with susceptibility of ALL, Treg-associated cytokines IL-10 and TGF-B1 are differently present comparing ALL patients and controls. This work supports the hypothesis that the development of childhood ALL may be partially attributed to a dysregulated immune function. Understanding the pattern of immune modulation exerted by Treg-associated cytokines will provide important insight into the modulating role of the impaired immune system in ALL pathogenesis.

566. AVALIAÇÃO DO CRESCIMENTO PÔNDERO-ESTATURAL DE PACIENTES DE 0 A 16 ANOS COM ANEMIA FERROPRIVA ACOMPANHADOS NO AMBULATÓRIO DA UNESC

Niero CV

Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC), Criciúma, SC, Brasil

Introdução: A anemia ferropriva figura entre os problemas de saúde mais comuns da infância, sendo um problema de saúde pública, uma vez que atinge em média 30% das pessoas no mundo. **Objetivos:** Conhecer o crescimento pôndero-estatural de crianças com anemia ferropriva acompa-

nhadas no ambulatório de pediatria da UNESC. **Metodologia:** Foi realizado um estudo observacional transversal, retrospectivo e quantitativo. A população foi composta por pacientes de 0 a 16 anos, com duas ou mais consultas no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2012, com o diagnóstico de anemia ferropriva e atendidos todos os critérios de inclusão. A amostra foi composta de 55 prontuários após a observação dos critérios de exclusão. **Resultados:** A idade mediana da população no momento do diagnóstico em anos foi de 1,50 (1,08 – 3,17). O grupo etário que obteve a maior frequência foi de 1 a 2 anos incompletos, totalizando 49,1% (n = 27) dos pacientes. A maior parcela dos pacientes fazia profilaxia com ferro, correspondendo a 50,9% (n = 28). Quanto à classificação de peso dos pacientes para a idade em relação à hemoglobina, 3,6% (n = 2) dos pacientes foram classificados como baixo peso, 76,4% (n = 42) como eutróficos, 18,2% (n = 10) como sobrepeso e um paciente (1,8%) como peso elevado. Comparando-se a estatura para a idade dos pacientes em relação à hemoglobina, os eutróficos corresponderam a 89,1% (n = 49) da amostra. **Conclusão:** Não houve relação entre déficit pênodo-estatural e anemia ferropriva, porém, parece haver relação entre a anemia ferropriva e tendência à obesidade, por conta de alterações nos hábitos alimentares infantis. **Palavras-chave:** Anemia ferropriva; crescimento; epidemiologia.

567. LINFOMA E PARACOCCIDIOIDOMICOSE: A IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Amorim PADS^B, Silveira LL^A, Tristão TSS^A, Frasson MGT^A, Castello JS^A, Perim LBO^A, Souza AF^A, Goulart WSL^A, Campodônico CL^A

^A Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória, Vitória, ES, Brasil

^B Faculdade Multivix, Vitória, ES, Brasil

Introdução: Na população pediátrica, o linfoma é o tumor maligno de cabeça e pescoço mais frequente, caracterizado por linfadenomegalia cervical ou supraclavicular, com único nódulo dominante ou adenopatias persistentes, indolores, imóveis e endurecidas, que podem coalescer e determinar alargamento do mediastino com compressão extensa. O quadro clínico pode evoluir com tosse seca, insuficiência respiratória e sinais da síndrome de compressão da veia cava superior. Febre, emagrecimento, astenia e sudorese noturna são comuns. Por isso, trata-se de um dos principais diagnósticos diferenciais da paracoccidiodomicose (PCM). Micose sistêmica, causada pelo *Paracoccidioides brasiliensis*, apresenta, no Brasil, incidência anual em zonas rurais endêmicas de 1-3 novos casos/100.000 habitantes e maior prevalência no sexo masculino. Sua forma juvenil é rara, aguda ou subaguda, e, quando não diagnosticada e tratada precocemente, pode levar a apresentações clínicas disseminadas e graves, sendo suas principais manifestações as linfadenomegalias, supuração de massa ganglionar e hepatoesplenomegalia, além de febre, emagrecimento, anemia e queda do estado geral. Representa um problema de saúde pública em consequência de seu alto grau incapacitante, ainda que não exija notificação compulsória. Por conta das semelhanças dos sinais e sintomas, a PCM representa um importante diagnóstico diferencial com linfoma em crianças e adultos jovens. **Objetivo:** O objetivo do estudo foi descrever um caso de paracoccidiodomicose de forma aguda em jovem imunocompetente encaminhado ao serviço de Onco-Hematologia com a hipótese inicial de Linfoma de Hodgkin. **Metodologia:** Estudo de caso e revisão da literatura. **Relato de caso:** Paciente masculino, 17 anos, agricultor, natural e procedente de Barra de São Francisco – Espírito Santo. Encaminhado ao serviço de Onco-Hematologia do Hospital Infantil da capital em consequência de quadro de linfadenomegalia cervical anterior à direita, endurecida, sem sinais flogísticos, além de perda ponderal de aproximadamente dois quilos e febre há um mês. A tomografia computadorizada de tórax contrastada evidenciou lesões arredondadas e hipodensas. A cervicotomia exploratória identificou linfonodo com necrose central, e o exame histopatológico da amostra adquirida por biópsia excisional de linfonodo cervical constatou PCM. **Conclusão:** As similaridades dos sinais e sintomas de doenças infecciosas e neoplásicas devem alertar o médico durante a solicitação dos exames. O paciente apresentava características compatíveis com linfoma e PCM, mas o encontro do agente etiológico em estudo histopatológico do fragmento ganglionar, associado à clínica e à epidemiologia, permitiu o diagnóstico correto precoce, importante na redução da morbidade e mortalidade da PCM, principalmente em regiões endêmicas como o estado do Espírito Santo. A descrição do caso revela a importância do linfoma como diagnóstico diferencial da PCM, bem como a necessidade de investigação clínica e sobretudo epidemiológica cuidadosa dos pacientes com adenomegalia, colaborando para o reconhecimento de suas manifestações, diagnóstico e tratamento, culminando em melhor prognóstico e qualidade de

vida ao paciente. Insta salientar que a infecção pode ocorrer concomitantemente ao linfoma ou outro câncer de origem hematológica, tendendo a evoluir de forma mais grave e com maior mortalidade.

568. HISTIOCITOSE DE CÉLULAS DE LANGERHANS EM BOA VISTA (RR) – RELATO DE CASO

Silva HB^A, Alves CNR^{B,C}, Fortes IG^B, Klusener E^C, Almeida C^C, Fonseca AJ^A, Sousa MD^A, Rocha RF^A, Zimmermann F^C

^A Universidade Federal de Roraima (UFRR), Boa Vista, RR, Brasil

^B Hospital da Criança Santo Antônio (HCSA), Boa Vista, RR, Brasil

^C Hospital Geral de Roraima (HGR), Boa Vista, RR, Brasil

Introdução: A histiocitose de células de Langerhans (HCL) é uma doença proliferativa das células do sistema monocítico-macrofágico, que afeta, mais comumente, crianças entre o 1º e o 4º ano de idade, podendo acometer qualquer órgão ou tecido. Sua etiologia é desconhecida. A incidência anual é de aproximadamente três a quatro casos por milhão de crianças. O diagnóstico da HCL é sugerido por meio de biópsia do sítio de maior doença, que mostrará presença de numerosos histiócitos, muitos deles formando células gigantes multinucleadas, acompanhados de frequentes eosinófilos. A confirmação se dá por imuno-histoquímica com imunorreatividade para o marcador de superfície CD1a e a proteína S100. A microscopia eletrônica mostra a presença de grânulos de Birbeck específicos para células de Langerhans (grânulos citoplasmáticos em forma de bastonetes). **Objetivo:** Descrever caso de histiocitose de Langerhans e realizar revisão bibliográfica. **Materiais e métodos:** Revisão retrospectiva de prontuário de um caso de HCL diagnosticado e manejado no serviço do Hospital da Criança Santo Antônio, Boa Vista-RR, região Norte do Brasil. Revisão sistemática da literatura buscando artigos nos idiomas português e inglês nos bancos de dados do MEDLINE, SciELO e LILACS, dos últimos cinco anos. **Relato de Caso:** A.W.A.G., 11 meses, gênero feminino, proveniente de comunidade indígena Wapixana-Normandia-RR. Em 13 de dezembro de 2013, procurou a emergência com queixas de adenomegalias cervicais e submandibulares bilaterais e febre diária há três meses, hepatomegalia (2 cm do rebordo costal direito) e esplenomegalia (3 cm do rebordo costal esquerdo), hemoglobina: 6,6 g/dL, hematócrito: 22%, plaquetas 725.000 e PCR 32. Pesquisa de plasmódio, calazar, citomegalovírus, Epstein-Barr, toxoplasmose, HIV, hemoculturas e urinocultura negativos. Ultrassonografia de abdome com linfomegalias intra-abdominais. A família optou por tratamento alternativo na comunidade e retornou ao hospital após 47 dias. A lactente apresentava emagrecimento, letargia, febre persistente, hepatoesplenomegalia volumosa, piora considerável das linfonodomegalias cervicais, axilares e inguinais, hemoglobina: 2,4 g/dL, hematócrito: 9,1% e plaquetas 84.000. Histopatológico de linfonodo com dilatação do sistema sinusal (numerosos histiócitos), muitos deles formando células gigantes multinucleadas acompanhadas de eosinófilos, sugerindo histiocitose de células de Langerhans (HCL), e imuno-histoquímica confirmou antígenos CD1a, CD68 e proteína S100 positivos. Recebeu tratamento com ciclos de prednisona, vimblastina, etoposídeo e mercaptopurina, com melhora do estado, regressão das linfonodomegalias e da hepatoesplenomegalia e normalização dos exames laboratoriais. Atualmente, segue no sexto mês de tratamento, com boa tolerância. **Conclusão:** HCL é uma patologia que possui apresentação clínica variada. A forma multissistêmica extensa é mais comum em crianças menores de 3 anos de idade, e o diagnóstico diferencial inclui leucemias agudas, neoplasias sólidas e síndromes hematofagocíticas. A histopatologia e a imuno-histoquímica permitem a definição diagnóstica com correto manejo terapêutico. A população infantil de Roraima é em torno de 100 mil crianças, e não há na literatura descrição de caso de HCL no estado, principalmente em paciente de comunidade indígena, o que torna esse relato pertinente e importante para um estado distante dos grandes centros nacionais de diagnóstico.

569. ISOLAMENTO DE PROTEÍNA DE MEMBRANA ERITROCITÁRIA DE INDIVÍDUOS COM ANEMIA FALCIFORME

Almeida JMMF^A, Amancio OMS^A, Cruz FDM^B, Costa MN^B, Freitas HC^B, Almeida FF^B, Pinto VPT^B, Braga JAP^A

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

^B Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil

Introdução: A doença falciforme (DF) é uma anemia hereditária, consequência de uma mutação pontual, que substitui a timina por adenina no gene da β -globina no cromossomo 11 e causa a singular substituição

aminoácida de valina por ácido glutâmico na posição 6 da cadeia β -globina (B6GluVal). Como resultado dessa mutação genética, a hemoglobina normal, HbA, é substituída pela hemoglobina S. A anemia falciforme é a forma mais grave da DF. Apesar do mesmo defeito genético em todos os pacientes homozigóticos SS, há significativa diversidade na gravidade e nos desfechos clínicos. Devido às alterações físico-químicas na estrutura da HbS, que em estado desoxigenado polimeriza-se, que leva a hemácia a apresentar um formato de foice e que torna sua membrana anormalmente rígida, limitando e/ou impedindo sua circulação pelos capilares, podendo resultar na interrupção do fluxo sanguíneo e consequente crise vaso-oclusiva dolorosa, que é o sintoma mais comum da anemia falciforme, sendo considerado a marca da doença, afetando a qualidade de vida dos pacientes. Primeira doença molecular a ser descrita, a anemia falciforme continua a ser um modelo sem precedente. A elucidação do mecanismo preciso da polimerização da HbS representou uma notável conquista. Apesar de ainda continuar válido, esse esquema não explica, por ele mesmo, fatores desencadeadores de crise vaso-oclusiva. Nessa área, consideráveis progressos foram realizados nos últimos anos, que deram à anemia falciforme uma nova visão. Como as proteínas representam um dos componentes principais da membrana celular, informações detalhadas das proteínas provenientes de pacientes com anemia falciforme fornecem uma compreensão privilegiada acerca do metabolismo do eritrócito falcêmico, justificando a realização deste trabalho, que tem por objetivo, em indivíduos com anemia falciforme, isolar a proteína da membrana eritrocitária. **Métodos:** A análise proteômica foi realizada em três indivíduos em crise vaso-oclusiva dolorosa, e nesses mesmos indivíduos sem a crise. Dois indivíduos sem hemoglobinopatia constituíram o grupo controle. Utilizou-se cromatografia líquida de alta pressão por troca iônica, acompanhada de eletroforese uni e bi-dimensional. **Resultados:** Considerando as proteínas de membranas eritrocitárias, observou-se que houve diferença em ambas as fases, com e sem crise, em relação ao controle. Houve diminuição de 50% na quantidade de spots de proteínas de pacientes falcêmicos em crise, quando comparadas às proteínas do período assintomático. Na membrana de eritrócitos falcêmicos, foram observadas 11 proteínas, das quais seis eram de pacientes em crise, que não possuem identificação na base de dados TagIdentExpASY. **Conclusões:** A crise vaso-oclusiva impõe menor concentração de proteínas em relação à ausência de crise, e esta, por sua vez, não apresenta diferença em relação ao controle. A membrana do eritrócito falciforme, tanto no período de estado assintomático quanto na vigência de crise vaso-oclusiva, não altera a massa molecular das proteínas. A não identificação de 11 proteínas, seis de membranas com anemia falciforme em crise e cinco de anemia falciforme sem crise, sugere alteração quantitativa na expressão de proteínas.

570. LEISHMANIOSE VISCERAL EM MENORES DE 10 ANOS EM BOA VISTA (RR)

Moraes IS^a, Alves CNR^{b,c}, Fortes IG^b, Fonseca AJ^a, Silva HB^a, Roque DR^b, Veloso PC^b, Klusener E^c, Almeida C^c, Zimmermann F^c

^a Universidade Federal de Roraima (UFRR), Boa Vista, RR, Brasil

^b Hospital da Criança Santo Antônio (HCSA), Boa Vista, RR, Brasil

^c Hospital Geral de Roraima (HGR), Boa Vista, RR, Brasil

Introdução: A leishmaniose visceral (LV) é causada pela *Leishmania donovani* e pela *Leishmania chagasi*, também conhecida como *L. imphantum*, e raramente está associada às formas causadoras da leishmaniose cutânea. A letalidade da doença no Brasil é de 5,8%, segundo dados do Ministério da Saúde (MS), e anemia importante e desnutrição são os fatores associados à maior letalidade em crianças. **Objetivo:** Descrever 12 casos de leishmaniose visceral diagnosticados no Hospital da Criança Santo Antônio (HCSA) em Boa Vista no período de novembro de 2013 a abril de 2014. **Material e métodos:** Revisão retrospectiva de 12 prontuários com citologia de medula óssea positiva para leishmaniose e/ou teste sorológico positivo, e revisão de literatura buscando artigos nos idiomas português e inglês nos bancos de dados do MEDLINE, SciELO e LILACS, dos últimos cinco anos. **Resultados:** Nos seis meses da avaliação, obteve-se 12 pacientes com diagnóstico de leishmaniose visceral por aspirado de medula óssea: sete são meninos e cinco são meninas. Média de idade de 4,6 anos (10 meses - 8 anos). Cinco pacientes procedentes da cidade de Boa Vista, quatro da cidade de Pacaraima, uma criança venezuelana e duas crianças guianenses. Onze crianças encontravam-se internadas para investigação, e uma foi atendida no ambulatório de Hematologia. A indicação de aspirado de medula ocorreu por pancitopenia (em graus

variados) associada a hepatoesplenomegalia e febre persistente, a despeito do uso de antibióticos. Todas as crianças possuíam enzimas hepáticas alteradas e sorologia de HIV negativa. Nenhuma criança apresentava sangramentos ao diagnóstico, três apresentavam edema importante, cinco necessitaram de transfusão de hemocomponentes, e uma necessitou de internação em setor de cuidados intensivos. Todas receberam tratamento com anfotericina B ou antimonioato pentavalente com boa evolução, e não ocorreu nenhum óbito. Duas crianças tinham história de leishmaniose cutânea em parentes no mesmo domicílio. O diagnóstico ocorreu por visualização direta das formas amastigotas do parasita em material de medula óssea; o teste rápido foi concordante em sete crianças, mas negativo em cinco crianças. **Discussão:** Foi usado o critério clínico-laboratorial do MS para diagnóstico de LV. Considerando a distribuição geográfica da LV no Norte e Nordeste brasileiros, é importante que, nos casos de sintomas de palidez, febre e esplenomegalia, o diagnóstico seja considerado. A Organização Mundial de Saúde menciona que o atraso da terapêutica específica é um fator que piora o prognóstico, e a associação com desnutrição e outras infecções podem elevar as estatísticas de óbito. É importante ressaltar que diversos estudos têm apontado para a urbanização da leishmaniose no Brasil, muitas vezes causada pela ocupação territorial desordenada. As fragilidades dos sistemas de controle epidemiológico também podem ser apontadas para a expansão da doença no país. **Conclusão:** Os casos descritos em Roraima necessitam de estudo mais amplo e profundo, mas reforçam a necessidade de investimento técnico, científico e social, uma vez que acometem crianças lactentes e pré-escolares. O controle de zoonoses nas áreas de fronteiras internacionais também é assunto relevante, uma vez que os pacientes atendidos em Roraima eram procedentes dos países vizinhos e de cidades brasileiras em área de fronteira.

571. AVALIAÇÃO DE ALOIMUNIZAÇÃO E AUTOIMUNIZAÇÃO ERITROCITÁRIA EM CRIANÇAS PORTADORAS DE DOENÇA FALCIFORME, INDICADAS AO REGIME DE HIPERTRANSFUSÃO POR DOPPLER TRANSCRANIANO ALTERADO OU ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO INSTALADO

Gomes GG, Menezes IL, Araújo MAS

Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA, Brasil

Introdução: A doença falciforme (DF) é a doença hereditária monogênica mais comum do Brasil, ocorrendo, predominantemente, entre afrodescendentes, e é um importante problema de saúde pública na Bahia. Pacientes com *doppler* transcraniano (DTC) alterado ou acidente vascular encefálico (AVE) prévio são indicados ao regime de transfusão crônica; entretanto, esta conduta possui o risco de desencadear alo ou autoimunização. **Objetivo:** Este estudo teve por objetivo avaliar a aloimunização e a autoimunização eritrocitária em crianças portadoras da doença falciforme submetidas a regime de hipertransfusão por DTC alterado ou AVE, no ambulatório de transfusão do Centro de Referência em Hematologia e Hemoterapia da Bahia (Fundação HEMOBA). **Métodos:** O estudo incluiu 80 pacientes (77 com hemoglobinopatia SS e três com hemoglobinopatia SC) em regime transfusional crônico. Uma análise retrospectiva foi feita nos prontuários dos pacientes que estavam registrados no livro de transfusão nos últimos dois anos. Os perfis clínico, epidemiológico e laboratorial foram pesquisados. Transfusões externas ao HEMOBA, regularidade no tratamento, recorrência do AVE, número de transfusões e a média do volume transfundido foram registrados. **Resultados:** Um total de 23/80 (28,7%) pacientes foram aloimunizados, e somente um paciente foi autoimunizado. Treze pacientes aloimunizados foram indicados ao regime de hipertransfusão por DTC alterado, e 10 por AVE prévio. O gênero feminino pareceu ser mais acometido: 13/80 ($p = 0,197$). O aloanticorpo mais prevalente foi o anti-E (anti-E = 6, anti-M e anti-S = 1). Diagnóstico tardio da doença falciforme foi associado a uma maior incidência de aloimunização ($p = 0,023$), e não houve associação com dados clínicos. A relação entre o número de transfusões e a ocorrência de aloimunização não teve relevância estatística ($p = 0,225$). A diferença entre valores da hemoglobina pré e pós-transfusional nos pacientes aloimunizados (8,26 g/dL - 8,5 g/dL - 8,5 g/dL). **Conclusão:** As crianças apresentaram uma incidência maior de aloimunização em relação ao descrito na literatura na população do Brasil (2 a 20,8%), e em relação a pacientes pediátricos de outros centros (7,8%). Anti-E foi o aloanticorpo mais frequente, resultado este semelhante a estudos anteriores nessa mesma população com pacientes

adultos. O diagnóstico precoce deve ser implementado, bem como a realização da fenotipagem eritrocitária, a fim de minorar os efeitos deletérios de uma aloimunização no tratamento das crianças. O paciente com DF que precise de regime de hipertransfusão e esteja aloimunizado passa a ser um paciente com poucas opções terapêuticas.

572. CÂNCER PEDIÁTRICO: ANÁLISE DO REGISTRO HOSPITALAR DE UM CENTRO DE REFERÊNCIA ESTADUAL

Silva DB^{a,b}, Costa TEJ^a, Costa I^a, Winneschhofer APFF^a, Neto DF^a, Dacoregio JS^a, Ibagy A^a, Teodósio SM^a, Silva ML^{a,b}, Lima M^a

^a Hospital Infantil Joana de Gusmão, Florianópolis, SC, Brasil

^b Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brasil

Introdução: O Registro Hospitalar de Câncer (RHC), além de ser fonte para pesquisas clínicas e epidemiológicas, contribui para o aprimoramento dos métodos diagnósticos e terapêuticos, objetivando o planejamento das atividades hospitalares e a melhoria na qualidade das informações oriundas dos prontuários médicos. **Objetivo:** Descrever a evolução temporal da ocorrência de casos novos; verificar a ocorrência de casos novos e a mortalidade dos pacientes com câncer em relação a sexo, idade, raça, procedência e extensão clínica da doença; explorar a associação entre a ocorrência de casos novos e a mortalidade destas crianças e adolescentes e as variáveis demográficas propostas, a extensão clínica da doença e o status vital. **Método:** Estudo observacional, descritivo, longitudinal, em pacientes até a idade de 15 anos incompletos, procedentes de Santa Catarina. Os casos novos de câncer foram atendidos no ambulatório de referência regional no período de 2009 a 2013 e registrados segundo a Classificação Internacional do Câncer na Infância. Os procedimentos estatísticos utilizados foram as medidas descritivas e as tabelas de frequência. **Resultados:** Foram registrados 498 casos novos de câncer com distribuição constante nos cinco anos analisados. O câncer ocorreu com maior frequência no pré-escolar (41,36%), no sexo masculino (57,83%) e na raça/cor branca (93,97%). A maioria dos pacientes era procedente da mesorregião da Grande Florianópolis (31,33%). A leucemia foi observada em 34,74% dos casos. Os tumores sólidos corresponderam a 53,01% da casuística. Nos casos com idade inferior a 1 ano, os tumores do sistema nervoso simpático foram os mais frequentes (30,77%). A doença localizada, na ocasião do diagnóstico, ocorreu em 56,62% dos casos. Dos pacientes que foram a óbito, 63,95% apresentavam doença não localizada, e 36,05%, doença localizada. Ao término do estudo, 72,89% dos pacientes estavam vivos. **Conclusão:** Não há aumento progressivo anual na ocorrência de casos novos no período estudado. Ocorre predomínio da doença no pré-escolar, no sexo masculino, na raça/cor branca e nos pacientes provenientes da Grande Florianópolis. A leucemia é o câncer mais frequente nas crianças maiores de um ano de idade, e o neuroblastoma, nas menores de 1 ano. A doença localizada predomina na ocasião do diagnóstico. A frequência de óbito é mais elevada no grupo com doença não localizada.

573. CYTOGENETICS AND MOLECULAR CHARACTERIZATION OF MIXED LINEAGE LEUKEMIA GENE REARRANGEMENTS IN CHILDHOOD ACUTE LEUKEMIA WITH COMPLEX KARYOTYPES

Garcia DRN^{a,b}, Figueiredo AF^{b,c}, Souza MT^{b,c}, Borges TF^{b,c}, Salles TJM^d, Othman MAK^e, Liehr T^e, Ribeiro RC^f, Land M^{a,g}, Silva MLM^{b,c}

^a Programa de Pós-Graduação em Medicina Clínica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^b Departamento de Citogenética, Centro de Transplante de Medula Óssea (CEMO), Instituto Nacional do Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^c Programa de Pós-Graduação em Oncologia, Instituto Nacional do Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^d Hospital Universitário Oswaldo Cruz, Universidade de Pernambuco (UPE), Recife, PE, Brazil

^e Institute of Human Genetics, Jena University Hospital, Jena, Germany

^f Department of Oncology, St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, United States

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

Currently, the prognosis of patients with acute leukemia is determined by the presence of genetic alterations and chromosomal abnormalities, such as rearrangements involving the mixed lineage leukemia (MLL) gene

(MLL-r) located at the 11q23 chromosomal region. Chromosomal rearrangements involving this gene are reported in more than 70% of acute leukemia in infants (65% of AML and 80% of ALL), 15-20% of childhood AML, and 9% of childhood ALL. Some MLL-r are strongly related to poor outcome, independent of other risk factors, and patients are usually treated according to high-risk protocols, which may include bone marrow transplantation. Thus, the identification of gene fusions involving MLL gene is important to better decide treatment protocols for these patients. Over the past 19 years, many genetic alterations involving the MLL gene, including more than 100 translocation partner genes, have been described, but only 64 have been cloned. In addition to the recurrent translocations, MLL-r have been observed in complex karyotypes, whose characterization requires more refined techniques. Nowadays, the combination of cytogenetic and molecular techniques, including FISH and RT-PCR, has been used to detect MLL-r, however, other more refined methods such as MCB and LDI-PCR have been the best approach to characterize rare, complex, and cryptic MLL-r. In this context, the goal was to characterize the involvement of the MLL gene in complex karyotypes through the combination of these new technologies in addition to conventional cytogenetics. This study included a consecutive series of 11 pediatric patients with acute leukemia that showed MLL-r in complex karyotypes when conventional and molecular cytogenetic techniques were used in combination. A male-female ratio of 6:5 was observed, with an age range of 3 months to 4 years. One patient was over 2 years old, and the other ten were infants. Two patients (18%) had AML and nine were diagnosed with ALL, eight patients with B precursor ALL, and one with T-ALL. The majority of patients had low platelet count and leukocytosis. The patients in this study underwent various treatment protocols, and 53.8% have died. The main findings showed that in ALL patients, MLL was mostly rearranged with chromosome 9 (55%) and chromosome 19 (33%). Chromosome 9 is the most frequent partner gene in AMLs with MLL-r, but not in ALLs, where chromosome 4 is the main MLL partner. Interestingly, in the present group, chromosome 9 was strongly involved in three-way ALL MLL-r. In AML cases, there was no recurrence of partners. MCB was very important in this study, because besides the recurrent translocations cryptically enrolled in complex karyotypes, the use of this technique could reveal other associated chromosomal abnormalities. Molecular cytogenetic techniques can be used to greatly refine complex karyotypes and their chromosomal breakpoints. Also, in the presence of putative new rearrangements, the LDI-PCR is an important tool to identify which gene fusion is involved. **Acknowledgments:** CAPES-DAAD (419/14); CNPq (473878/2011-9), FAPERJ (E-26/110.868/2013); Ministério da Saúde (MS), Pró-Vita e St. Jude Children's Research Hospital (Memphis, TN); and a Center of Excellence Grant, State of Tennessee.

574. A CRYPTIC TRANSLOCATION FUSING THE MLL AND MLLT3 GENES IN A CASE OF CHILDHOOD ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA WITH COMPLEX KARYOTYPE

Garcia DRN^{a,b}, Liehr T^c, Emerenciano M^{d,e}, Oliveira MDSP^{d,e}, Alhourani E^f, Souza MT^{b,d}, Borges TF^{b,d}, Ribeiro RC^f, Land M^{a,g}, Silva MLM^{b,d}

^a Programa de Pós-Graduação em Medicina Clínica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^b Departamento de Citogenética, Centro de Transplante de Medula Óssea (CEMO), Instituto Nacional do Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^c Institute of Human Genetics, Jena University Hospital, Jena, Germany

^d Programa de Pós-Graduação em Oncologia, Instituto Nacional do Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^e Programa de Hematologia Oncologia Pediátrica, Instituto Nacional do Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^f Department of Oncology, St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, United States

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

Rearrangements of the mixed-lineage leukemia gene (MLL) are an important and generally adverse prognostic factor in hematological diseases. These rearrangements are among the most frequent genetic alterations in infant leukemia (70% of cases), while in non-infants, they are found in only 5-10% of acute myeloid leukemia (AML) cases and 2-5% of acute lymphoblastic leukemia (ALL) cases. The mixed-lineage leukemia gene translocated to 3 (MLLT3, AF9) is present in approximately 18% of cases of acute leukemia with MLL rearrangement, which is

characterized by t(9;11)(p22;q23); it is the second most frequent of the 50-plus *MLL* translocation partners identified so far, but it is not often found in cases of ALL. This report presents the case of a child with ALL with a complex karyotype in which the translocation t(9;11)(p22;q23) was cryptically split to a third chromosome, as indicated by molecular cytogenetics. A 4-year-old girl was admitted to Martagão Gesteira Institute of Pediatrics and Child Development (IPPMG), Rio de Janeiro, RJ, with a history of weight loss and pallor. Physical examination revealed a 4 cm mass in the inguinal risk region. At the time of admission, her hemoglobin concentration was 86 g/dL (13.5-18.0 g/L); white blood cell count, $12 \times 10^9/L$ ($4-10 \times 10^9/L$) with atypical mononuclear cells; platelet count, $64 \times 10^9/L$ ($150-400 \times 10^9/L$), and serum lactate dehydrogenase activity, 1,291 U/L (< 590 U/L). Morphological evaluation of bone marrow revealed moderate hypercellularity, and a population of blast cells showing lymphoid characteristics. Flow cytometry analysis was compatible with pre-B-cell ALL phenotype without CD10 expression. The patient was treated with the IC-BFM2002 ALL high-risk protocol. Because of the bone marrow M3 on day 15, the patient underwent allogeneic stem cell transplantation as directed by the protocol. Treatment was initially well tolerated. However, the patient died of transplant-related complications 20 months after diagnosis. At the time of the diagnosis, G-banding analysis presented complex karyotype with a marker chromosome, monosomy of chromosome 3, and a deletion of the 11q23 chromosome region. Molecular cytogenetic studies using the *MLL* dual-color break apart locus-specific probe showed the *MLL*-r. LDI-PCR was performed to identify the *MLL* translocation partner genes, which showed the presence of *MLL-MLLT3* fusion. Generally reciprocal variant *MLL* rearrangements are not cryptic. The three-way *MLL* variants are suggested to result from clonal evolution of a founder cell bearing only a two-way-translocation, but they are rarely observed in complex karyotypes. These findings suggest that the t(9;11)(p22;q23) was the first step in the generation of this complex karyotype. It is highlighted that multicolor banding techniques can be used to greatly refine complex karyotypes and their chromosomal breakpoints. Furthermore, in the presence of putative new rearrangements, the LDI-PCR is an important tool to identify which gene fusions are involved. **Acknowledgments:** CAPES-DAAD (419/14); CNPq (473878/2011-9); FAPERJ (E-26/110.868/2013); Ministério da Saúde (MS), Pró-Vita and St. Jude Children's Research Hospital (Memphis, TN); and a Center of Excellence Grant, State of Tennessee.

575. MOLECULAR CHARACTERIZATION OF 14 COMPLEX KARYOTYPES IN A COHORT OF 115 PEDIATRIC PATIENTS WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA

Matos RRC^{a,b}, Figueiredo AF^{a,b}, Amaral BAS^c, Borges TF^{a,b}, Liehr T^d, Neves F^e, Carrio K^f, Salles TJM^g, Ribeiro RC^g, Silva MLM^a

- ^a Laboratório de Citogenética, Centro de Transplante de Medula Óssea (CEMO), Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brazil
- ^b Programa de Pós Graduação em Oncologia, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brazil
- ^c Laboratório de Citogenética do Centro de Oncohematologia Pediátrica, Hospital Oswaldo Cruz (UPE), Recife, PE, Brazil
- ^d Molecular Cytogenetics Laboratory, Institute of Human Genetics, Jena University, Germany
- ^e Serviço de Oncologia, Hospital Santa Casa de Misericórdia de Itabuna, Itabuna, BA, Brazil
- ^f Departamento de Hematologia, Instituto Nacional de Câncer, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brazil
- ^g Department of Oncology and International Outreach Program, Hospital St Jude, Memphis, United States

Leukemias are a heterogeneous group of diseases characterized by the clonal proliferation of hematopoietic cells, which undergo genetic alterations manifested during their differentiation process. In acute myeloid leukemia, the leukemogenic event occurs in a myeloid lineage stem cell, causing an arrest in maturation and differentiation processes. Acute myeloid leukemias are morphologically subclassified into eight subtypes, which vary between M0 and M7, according with cell maturation degree. This neoplasm displays a strong correlation between FAB classification criteria and cytogenetics, with clinical implications, for example the t(15;17)(q22;q21) FAB subtype M3, which can be detected by conventional cytogenetics and fluorescence *in situ* hybridization assay, for the application of an specific treatment protocol, associated with a

favorable prognosis. However, about 10-12% of acute myeloid leukemia patients present complex karyotypes, often comprising abnormalities involving chromosomes 5 and 7 and *MLL* gene rearrangements, related to a poor prognosis. Frequently, these karyotypes harbor cryptic aberrations, with prognostic impact, making clear the necessity of refining the characterization of such karyotypic profiles. In this context, from a cohort of 115 pediatric patients with acute myeloid leukemia consecutively studied in the Laboratory of Cytogenetics, CEMO, INCA, this work was able to refine the characterization of complex karyotypes of 14 patients, as well as their cryptic abnormalities, by combining the application of molecular cytogenetic techniques, fluorescence *in situ* hybridization, Multiplex-FISH, and multicolor chromosome banding. This work could contribute to the literature by presenting as its main results a frequency of 12.17% of complex karyotypes in acute myeloid leukemia of childhood in Brazil, and two new cryptic chromosomal abnormalities present in these complex karyotypes, with importance in patient risk stratification. Thus, this work showed the importance of the combination of fluorescence *in situ* hybridization, Multiplex-FISH, and multicolor chromosome banding, in refining the complex karyotypes of pediatric patients with acute myeloid leukemia in an attempt to identify biomarkers that might be potential therapeutic targets. **Acknowledgements:** CAPES (PROBRAL/DAAD - #419/14); CNPq (#473878/2011-9); FAPERJ (#E-26/110.868/2013); American Lebanese Syrian Associated Charities (ALSAC); Center of Excellence Grant from the State of Tennessee.

576. CARACTERÍSTICAS CITOGENÉTICAS E MOLECULARES DE ANOMALIAS CROMOSSÔMICAS SECUNDÁRIAS T(8;14)(Q24;Q32) EM CRIANÇAS APRESENTANDO LINFOMA DE BURKITT DA INFÂNCIA: ASSOCIAÇÃO COM PROGNÓSTICO DESFAVORÁVEL

Borges TF^{a,b}, Souza MT^{a,b}, Azevedo AMB^c, Cabral LT^{a,b}, Rouxinol S^d, Pinto LW^e, Salles TJM^f, Ribeiro RC^g, Silva MLM^{a,b}

- ^a Laboratório de Citogenética, Centro de Estudos de Medula Óssea (CEMO), Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil
- ^b Programa de Pós Graduação em Oncologia, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil
- ^c Instituto de Pediatria e Puericultura Martagão Gesteira (IPPMG), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil
- ^d Hospital Federal da Lagoa, Rio de Janeiro, RJ, Brasil
- ^e Departamento de Patologia (DIPAT), Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil
- ^f Hospital Universitário Oswaldo Cruz, Universidade de Pernambuco (UPE), Recife, PE, Brasil
- ^g Department of Oncology, St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, United States

O linfoma de Burkitt é um linfoma de células B maduras mais comum na infância, compreendendo um terço dos linfomas não Hodgkin pediátricos. A característica genética marcante do linfoma de Burkitt é a t(8;14)(q24;q32), ou suas variantes, t(2;8)(p11;q24) e t(8;22)(q24;q11.2), que justapõem o oncogene *MYC* a um dos três loci da imunoglobulina: o locus da cadeia pesada - *IGH* - e os loci da cadeia leve - *IGK* e *IGL*. Nos últimos anos, a citogenética tem sido fundamental para o diagnóstico do linfoma de Burkitt, uma vez que a identificação desses rearranjos é uma parte crítica do diagnóstico, podendo introduzir um tratamento específico que favoreça o prognóstico da doença, e até mesmo a cura, identificando aqueles pacientes que poderão se beneficiar dos regimes terapêuticos utilizados no tratamento do linfoma de Burkitt. No entanto, vários trabalhos na literatura têm mostrado que, quando a t(8;14)(q24;q32) está associada a alterações cromossômicas secundárias, como, por exemplo, as alterações envolvendo as regiões 1q, 7q, 12q e 13q, isto pode influenciar adversamente o prognóstico do paciente. Visto que muitos trabalhos têm resultados controversos, com grupos muito heterogêneos, sem relacionar clinicamente o que realmente significam, e em consequência da raridade de estudos citogenéticos e moleculares em crianças portadoras de linfoma de Burkitt na literatura, este trabalho visa a avaliar a presença das anomalias adicionais à t(8;14)(q24;q32) e suas variantes, utilizando a associação de técnicas de citogenética convencional e molecular para a melhor compreensão do papel destas anomalias adicionais na gênese do linfoma de Burkitt da infância. Para este estudo, nós utilizamos material de medula óssea, sangue periférico e de biópsia tumoral. A análise cromossômica foi baseada nas técnicas de bandamento G, de acordo com os pro-

tolos padrão. Para a análise por hibridização *in situ* por Fluorescência, foram utilizadas as sondas comerciais *IGH/MYC/CEP8 dual-fusion* (Vysis) e *MYC break-apart* (Cytocell), de acordo com as instruções dos fabricantes. A técnica de *Multicolor Chromosome Banding* foi feita de acordo com o protocolo padrão. Nossos resultados mostraram que as principais anomalias secundárias envolveram os braços longos dos cromossomos 1 (1q) e 13 (13q) em 80% e 20% dos pacientes, respectivamente. Foi observado que a presença de alterações cromossômicas secundárias envolvendo as regiões cromossômicas 1q e 13q estava relacionada com um prognóstico adverso em 75% dos pacientes com estas alterações. A combinação das técnicas de citogenética convencional e molecular foi crucial para detectar e melhor caracterizar as anormalidades cromossômicas secundárias deste estudo. **Agradecimentos:** Ministério da Saúde; CAPES - PROBRAL-DAAD (project no. 419/14); CNPq (473878/2011-9); Pró-Vita e International Outreach Program the American Lebanese Syrian Associated Charities (ALSAC), St. Jude Children's Research Hospital (Memphis, TN).

577. PADRONIZAÇÃO DA TÉCNICA DE OBTENÇÃO DE MITOSES A PARTIR DE TUMOR A FRESCO PARA O ESTUDO CITOGENÉTICO DO LINFOMA/LEUCEMIA DE BURKITT DA INFÂNCIA

Borges TF^{a,b}, Souza MT^{a,b}, Cabral LT^{a,b}, Salles TJM^c, Hassan R^d, Dobbin J^e, Pinto LW^f, Abdelhay E^g, Ribeiro RC^g, Silva MLM^{a,b}

^a Laboratório de Citogenética, Centro de Estudos de Medula Óssea (CEMO), Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^b Programa de Pós Graduação em Oncologia, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^c Hospital Universitário Oswaldo Cruz, Universidade de Pernambuco (UPE), Recife, PE, Brasil

^d Laboratório de Oncovirologia, Centro de Estudos de Medula Óssea (CEMO), Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^e Serviço de Hematologia, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^f Departamento de Patologia (DIPAT), Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^g Departamento de Oncologia, Hospital St. Jude Children's Research, Memphis, United States

O linfoma/leucemia de Burkitt (L/LB) é uma neoplasia de células B maduras caracterizado pela presença da translocação t(8;14)(q24;q32) em uma frequência de 80%, que justapõe o oncogene *MYC* (8q24) para o locus do gene da cadeia pesada da imunoglobulina (*IgH* -14q32), levando à superexpressão do *MYC*, que tem papel central na transformação maligna do L/LB. As translocações variantes, t(2;8)(p12;q24) e t(8;22)(q24;q11.2), que justapõem o gene *MYC* para os loci dos genes de cadeia leve de imunoglobulina *IGK* (2p11) ou *IGL* (22q11), são encontradas na frequência de 15% e 5%, respectivamente. A citogenética tem sido fundamental para o diagnóstico do L/LB. A detecção da t(8;14) ou do rearranjo do *MYC* pode introduzir um tratamento específico que favoreça o prognóstico da doença, e até mesmo a cura. A literatura tem descrito que alterações citogenéticas secundárias à t(8;14) podem estar correlacionadas com um prognóstico pior dos pacientes, em um grupo onde a taxa de cura alcança 90%. Nosso grupo vem estudando a associação destas anomalias secundárias ao prognóstico dos pacientes e ao estágio da doença, e tem procurado investigar se estas alterações são resultado de uma evolução clonal do tumor ou se já estavam presentes no tumor inicial do paciente. Neste trabalho, descrevemos a padronização da técnica de obtenção de material cromossômico para estudo citogenético a partir de tumor a fresco, que foi padronizada no Laboratório de Citogenética, a fim de dar suporte para o estudo das alterações cromossômicas secundárias no L/LB. Os experimentos foram feitos com três amostras, em três tempos de cultura diferentes cada uma, a fim de testar o melhor tempo para obtenção de mitoses: cultura direta, 24 horas e 48 horas. O material fresco do tumor, após a cirurgia diagnóstica, foi enviado para o laboratório em um tubo tipo Falcon de 50 mL, em uma solução composta de meio RPMI-1640 comercial (Sigma) adicionado de antibiótico e soro bovino fetal inativado. No preparo do material tumoral para a cultura, o mesmo foi limpo com o auxílio de um bisturi e uma pinça, retirando-se todas as sobras de pele e gordura. Após a limpeza da amostra, foi feito o desprendimento de células e, posteriormente, um macerado a partir de cortes consecutivos na amostra inicial, caracterizando a separação mecânica das células. Este macerado, junto com o meio contido na placa de Petri, foi transferido para um tubo Falcon de 15mL. Imediatamente após esta transferência, com o auxílio de uma pipeta Pasteur, o material em

suspensão foi retirado e transferido para outro tubo tipo Falcon, a partir do qual, após uma centrifugação, foi feita uma contagem celular, utilizando-se para isso a câmara de Neubauer e Líquido de Turk. Para obtenção de mitoses, foi utilizada a técnica padrão. Nos três tempos; de uma a duas horas antes de completar o tempo da cultura direta, 24 e 48 horas, a solução de colchicina (Sigma) foi adicionada. Ao término do período de incubação, seguiu-se para retirada da cultura e o preparo das lâminas. Nossos experimentos constataram que o período de 24 horas seria o melhor tempo para obtenção de mitoses para o estudo citogenético. **Agradecimentos:** CAPES-DAAD (419/14); CNPq (473878/2011-9), FAPERJ (E-26/110.868/2013); Ministério da Saúde, PróVita e St. Jude Children's Research Hospital, Center of Excellence grant, State of Tennessee.

578. TROMBOSE DE SEIO VENOSO CEREBRAL EM PORTADORES DE DOENÇA FALCIFORME

Rocha RM, Ivankovich DT, Fonseca PBB

Hospital Infantil Darcy Vargas, São Paulo, SP, Brasil

Apesar do estado de hipercoagulação presente na doença falciforme (DF), a trombose de seio venoso cerebral (TSVC) é uma complicação rara, com poucos casos descritos na literatura. **Objetivo:** Relatar três casos de TSVC em pacientes portadores de anemia falciforme acompanhados no Hospital Infantil Darcy Vargas. **Relato de casos:** Caso 1: C.F.N., sexo feminino, 6 anos de idade, portadora de anemia falciforme, foi internada com síndrome torácica aguda (STA). Apresentava hipóxia, broncoespasmo, hemoglobina (Hb) de 8,7 g/dL e leucócitos de 15.600/mm³ e 290.000/mm³ plaquetas; recebeu transfusão de hemácias, oxigênio, antibiótico, broncodilatador e corticoide. No 4º dia de evolução, apresentou vômitos episódios de vômitos e cefaleia. A Hb pré-hidratação era 14,3 g/dL e, após, 11,7 g/dL; no dia seguinte, apresentou sonolência e afasia. Realizou tomografia de crânio (TCC), que mostrou trombose de seios reto e sigmoide. Foi tratada com heparina de baixo peso molecular (HBPM) por dois meses, com boa evolução. Caso 2: F.O., feminino, 16 anos, portadora de anemia falciforme, em uso de hidroxiureia, procurou hospital por cefaleia, vômitos, parestesia em face, escotomas e diminuição do campo visual. Hb de 6,7 g/dL, leucócitos 6.600/mm³ e plaquetas 834.000/mm³. Feito diagnóstico inicial de enxaqueca, TCC normal; como não teve melhora, realizou angioressonância cerebral (ARNM), que evidenciou trombose de seios durais. Foi tratada com HBPM, transicionado para warfarina, mantida por seis meses, com resolução clínica e radiológica do quadro. Caso 3: F.P.S.A.S., feminino, 13 anos, portadora de anemia falciforme, em uso de hidroxiureia, foi internada com STA. Apresentava hipóxia, dispnéia moderada, Hb 7,4 g/dL, leucócitos 9.500/mm³ e plaquetas 527.000/mm³. Não recebeu transfusão de hemácias por opção religiosa da família. No 4º dia sem melhora com antibiótico, oxigênio e analgesia, foram introduzidos corticoide e broncodilatador. No 12º dia, evoluiu com cefaleia, vômitos, crises convulsivas tônico clônicas, rebaixamento do nível de consciência, Hb 6,6 g/dL, leucócitos 38.800/mm³ e 220.000/mm³ de plaquetas. TCC normal, líquor sem alterações, ARNM mostrou trombose de seio transversal e sigmoide. Foi tratada com HBPM por seis meses, pois apresentou resistência à warfarina, com resolução clínica e radiológica do quadro. Nos casos 2 e 3, foi feita pesquisa para trombofilia, com dosagem de proteína C, proteína S, antitrombina III, anticorpos antifosfolípidos, mutação de fator V de Leiden, mutação do gene de protrombina e pesquisa para hemoglobinúria paroxística noturna; todos os resultados foram negativos. A paciente do caso 2 também realizou pesquisa de JAK 2, negativa. Nenhuma fazia uso de anticoncepcional oral ou tinha outro fator de risco para trombose. **Conclusão:** Apesar das evidências de ativação da coagulação na DF, o aumento da viscosidade sanguínea pode ter contribuído para a TSVC nestes casos. O diagnóstico de TSVC deve ser pensado em pacientes com doença falciforme com alteração neurológica, principalmente se TCC normal, sendo necessário realizar ARNM com urgência para iniciar rapidamente a anticoagulação.

579. ESTUDO CITOGENÉTICO E EPIDEMIOLÓGICO DE 30 PACIENTES PEDIÁTRICOS COM LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA NO BRASIL

Figueiredo AF^{a,b}, Amaral BAS^c, Matos RRC^{b,c}, Costa ES^d, Schramm M^e, Neves F^f, Aranha D^g, Borges TF^{a,b}, Abdelhay E^g, Silva MLM^{a,b}

^a Laboratório de Citogenética, Centro de Estudos de Medula Óssea (CEMO), Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^b Programa de Pós Graduação em Oncologia, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^c Laboratório de Citogenética do Centro de Oncohematologia Pediátrica, Hospital Oswaldo Cruz, Universidade de Pernambuco (UPE), Recife, PE, Brasil

^d Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^e Departamento de Hematologia, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^f Serviço de Oncologia, Hospital Santa Casa de Misericórdia de Itabuna, Itabuna, BA, Brasil

^g Serviço de Hematologia, Hospital da Criança, Prontobaby, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

A leucemia promielocítica aguda (LPA) é caracterizada pela expansão de células leucêmicas, que apresentam uma parada maturativa em estágio de promielócitos que não se diferenciam em granulócitos maduros, os quais podem se acumular na medula óssea e no sangue periférico. A LPA pode ocorrer em qualquer faixa etária, mas a sua incidência é muito baixa em crianças com idade abaixo de 10 anos, e aumenta progressivamente durante a adolescência, alcançando seu ápice no início da fase adulta. Esta leucemia representa de 5% a 10% das LMAs em populações de países desenvolvidos, porém, em países latino-americanos, essa incidência sobe para cerca de 20% a 25%. Este trabalho teve como objetivo contribuir para a caracterização citogenética, clínica e epidemiológica da LPA infantil brasileira. No entanto, dados a respeito da epidemiologia da LPA pediátrica em países em desenvolvimento. Durante o período de março de 2007 a março de 2013, em uma coorte de 114 pacientes pediátricos com leucemia mieloide aguda, 30 crianças com idade variando de 2 a 16 anos, diagnosticadas com LPA de diferentes instituições brasileiras, foram encaminhadas para o Laboratório de Citogenética do Instituto Nacional de Câncer. Estes pacientes pediátricos com LPA foram estudados consecutivamente por estudos de citogenética convencional e molecular. As amostras de medula óssea e/ou sangue periférico foram tratadas de acordo com os protocolos padrões e as técnicas de bandejamento G e FISH, utilizando sondas lócus específicas para os diversos rearranjos e *multicolor FISH* (mFISH) utilizando sondas para cromossomos inteiros. A análise por bandejamento G revelou alterações cromossômicas adicionais em 21,4% dos casos. Duas novas anormalidades adicionais, envolvendo o mesmo cromossomo, foram detectadas com a utilização do MCB e mFISH: a inv(6)(p24;q15) e o der(6)(p21.3 > 6q16.1). A anormalidade cromossômica adicional mais frequentemente encontrada foi a trissomia do cromossomo 8, em 66,7% dos casos. Com relação aos dados clínicos, a mediana de idade dos pacientes do estudo foi de 9 anos, e houve uma prevalência do sexo masculino (53,7%). Com relação à morfologia, 10,7% da amostra apresentou o subtipo morfológico variante. A contagem leucocitária no momento do diagnóstico variou de 1.140 L/mm³ a 218.000 L/mm³, sendo a média leucocitária dos pacientes do estudo de 44.295 L/mm³. O número de plaquetas variou de 3.000/uL a 367.000/uL, sendo a média plaquetária do estudo de 45.236 plaquetas/uL. A taxa de sobrevida deste estudo foi baixa, atingindo somente cerca de 50%. O grupo de pacientes que foram a óbito demonstrou características clínicas de mau prognóstico, como a mediana de idade, que foi de 11,5 anos, variando de 3 a 16 anos; a média das contagens leucocitárias, que foi de 58.313 L/mm³, variando de 1.500 L/mm³ a 218.000 L/mm³; e a mediana da contagem plaquetária neste grupo, que foi de 36.500 u/uL, variando de 3.000 u/uL a 367.000 u/uL. Sendo assim, esses dados sugerem que a LPA da infância brasileira pode ser caracterizada por uma população de crianças maiores do que 8 anos de idade, que apresentam uma alta contagem leucocitária, característica de uma estratificação de alto risco, e que possa estar relacionada à baixa sobrevida global dos pacientes. **Agradecimentos:** Ministério da Saúde; CAPES - PROBRAL-DAAD (project no. 419/14); FAPERJ (E-26/110.868/2013); CNPq (473878/2011-9) e Pró-Vita.

580. PERFIL DE EXPRESSÃO DE MICRORNA É CAPAZ DE DIFERENCIAR SUBTIPOS ESPECÍFICOS DE LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA PEDIÁTRICA

Oliveira JC^a, Antonio DSM^a, Fedatto PF^a, Grecco CES^a, Panepucci RA^a, Araújo AG^a, Yunes JA^b, Brandalise SR^b, Scrideli CA^a, Tone LG^a

^a Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

^b Centro Infantil Boldrini, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

Introdução: A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é uma doença heterogênea, composta por diferentes subtipos que apresentam comportamentos clínicos diferentes e necessitam de esquemas de terapia específicos.

Entretanto, o mecanismo de diferenciação para cada subtipo é ainda pouco compreendido. Poucos estudos foram realizados até o momento sobre o papel do miRNA nas LLA da infância. O objetivo do presente estudo foi avaliar o perfil de expressão de microRNAs em pacientes pediátricos portadores de LLA tratados de acordo com o protocolo GBTL-LLA 99, e correlacionar níveis de expressão com características biológicas/prognósticas.

Pacientes e métodos: Foram analisadas 81 amostras de medula óssea de crianças com LLA ao diagnóstico (39 LLA-T e 42 B-derivada). Excluindo-se os *outliners* por análise de PCA, foram analisados 35 LLA-T e 25 B-derivadas (nove hiperdiploides, sete com t(12; 21) e nove com cariótipo normal). Análise *microarray* foi realizada utilizando o *Human miRNA Microarray Kit* (V3, 8 x 15K, Agilent), com 955 microRNA representados. Os dados dos *microarrays* foram analisados pelo software AgiMicroRna AFE Bioconductor e normalizados por métodos quantil. **Resultados:** Agrupamento hierárquico não supervisionado evidenciou dois *clusters* principais claramente identificados com imunofenotipagem. Entre os muitos miRNAs diferencialmente expressos entre LLA B-derivada *versus* LLA-T, encontramos os miR-126-5p/3p, miR-151a-5p/3p, miR-450-5p, miR-513a-5p e miR-542-3p2. Em LLA-B derivada, análises supervisionadas evidenciaram diversos miRNAs diferencialmente expressos em pacientes com hiperdiploidia (miR-505-5p, miR-455 e miR-4p-1249) e t(12;21) (miR-125a-5p, miR-338-3p, miR-199b-5p e miR-141-3p), em comparação com aqueles com cariótipo normal. Em relação às características clínicas, os microRNAs miR-148a-3p, miR-765 e miR-574-3p foram encontrados diferencialmente expressos em pacientes com LLA-T recidivada quando comparados àqueles em remissão completa. **Conclusão:** Estes resultados sugerem um papel potencial desses microRNAs na determinação de subtipos específicos de LLA pediátrica e no desenvolvimento de marcadores prognósticos.

581. EFICÁCIA DA IMUNOSSUPRESSÃO NOS PACIENTES PEDIÁTRICOS COM ANEMIA APLÁSICA SEVERA

Daudt LE, Liono CC, Schwoelk P, Taniguchi ANR, Michalowski MB

Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil

Introdução: A anemia aplásica é uma patologia caracterizada pela insuficiência e descompasso entre a produção efetiva das células sanguíneas na medula óssea e a demanda periférica. Possui um mecanismo imunomediado. A incidência é de 2 em 1.000.000. Os critérios utilizados para o diagnóstico incluem: medula óssea com celularidade menor que 25% (ou menos de 50% de celularidade), menos de 30% das células são precursores hematopoiéticos ou presença de, no mínimo, dois dos três critérios: eritrocitos menores que 20.000/mm³; neutrófilos menores que 500/mm³, e plaquetas menores que 20.000/mm³. Há duas formas de tratamento inicial: transplante de células hematopoiéticas aparentado, quando há doador compatível, ou terapia imunossupressora, que inclui ciclosporina, prednisona e timoglobulina antitímocitos. **Objetivo:** Avaliar a eficácia da imunossupressão nos portadores de aplasia de medula óssea severa não constitucional e comparar com os dados descritos na literatura internacional. **Material e métodos:** Estudo retrospectivo, no qual foram revisados os prontuários de pacientes menores de 18 anos internados no Serviço de Hematologia Pediátrica do Hospital das Clínicas de Porto Alegre, no período de 1º de janeiro de 2005 a 31 de dezembro de 2012, com diagnóstico de anemia aplásica severa. **Resultados:** Do total de pacientes avaliados: 14 (82%) encontram-se em remissão completa, 10 (58%) pós-TCTH, quatro (23.5%) após terapia imunossupressora somente, e três (21,4%) foram a óbito. **Conclusão:** A terapia imunossupressora com ciclosporina associada à timoglobulina de coelho é uma terapia eficaz em nosso meio para os pacientes com anemia aplásica severa sem doador compatível. A taxa de mortalidade em nossa realidade é semelhante à relatada em estudos internacionais.

582. CRYPTIC T(19;19)(P13.3;Q13.2), INVOLVING THE TCF3/E2A GENE, DETECTED AND DESCRIBED BY MOLECULAR CYTOGENETICS IN A PATIENT WITH CHILDHOOD B-CELL PROGENITOR ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

Garcia DRN^{a,b}, Liehr T^c, Abdelhay E^d, Binato R^d, Neves F^e, Souza MT^{b,d}, Borges TF^{b,d}, Othman MAK^c, Ribeiro RC^f, Silva MLM^{b,g}

^a Programa de Pós-Graduação em Medicina Clínica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^b Departamento de Citogenética, Centro de Transplante de Medula Óssea, Instituto Nacional do Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^c Institute of Human Genetics, Jena University Hospital, Jena, Germany

^d Programa de Pós-Graduação em Oncologia, Instituto Nacional do Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^e Departamento de Oncologia, Santa Casa de Misericórdia de Itabuna, Itabuna, BA, Brasil

^f Department of Oncology, St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, United States

TCF3 (also known as E2A) proteins are crucial for normal B-cell development. Three translocations are described in acute lymphoblastic leukemia (ALL) involving the TCF3 gene. The majority of TCF3 rearrangements are characterized by t(1;19) displaying the TCF3-PBX1 gene fusion found predominantly in pediatric pre-B-cell acute lymphoblastic leukemias (BCP-ALL), occurring in 2-6%, but can also be identified in a small number of acute T-lymphoid and myeloid leukemias. This well established prognostic factor produces an aggressive proliferation of blast cells but presents an excellent response when treated with high-dose methotrexate. However, it is related to relapses in the central nervous system. t(17;19) is rare (less than 1% of B-ALL), and is related to a very dismal outcome. Due to its rarity, little is known about its clinical aspects. This work presents a rare variant of t(1;19)(q23;p13), detected and described by molecular cytogenetics in a patient with childhood BCP-ALL. A boy of age 6 years, 2 months was admitted at Santa Casa de Misericórdia de Itabuna, Bahia, with a 30-day history of fever without an obvious source of infection. Physical examination revealed hepatomegaly, no splenomegaly, enlarged lymph nodes (in cervical and axillary regions), ecchymoses, and petechiae in lower extremities. At the time of admission, his hemoglobin concentration was 3.9 g/dL; white blood cell count, $1.6 \times 10^9/L$; and platelet count, $26 \times 10^9/L$. Morphological evaluation of bone marrow revealed presence of 45% immature blast cells with a moderate nucleus-to-cytoplasm ratio, evident loose chromatin, and nucleoli (1-2 per cell) without granules compatible with FAB classification ALL L2. Flow cytometry analysis was compatible with BCP-ALL. The patient was treated according to the GBTLI-99 protocol, adjusted to high-risk. Complete remission was obtained at D28 of treatment and the patient is alive at 21 months after diagnosis. G-banding analysis of bone marrow cells was performed at the time of diagnosis and karyotype was described according to the International Systems for Human Cytogenetic Nomenclature (2009). The chromosomal abnormality was found via fluorescence *in situ* hybridization (FISH) screening using the E2A/TCF3 break-apart probe. Because of the rarity and possible prognostic implication of this translocation, the authors submitted material for MCB analysis and RT-PCR to exclude the presence of the cryptic E2A/PBX1 fusion. The results showed that the breakpoint was in the 19q13.2 region. This breakpoint observed in the present work differs from that previously described (19q13.4) by Brambillasca (1999), who described the fusion TCF3/TFPT. The present work provides clinical and cytogenetic data for a child with BCP-ALL carrying a novel t(1;19)(p13.3;q13.2). To the authors' knowledge, this is the first report of a case harboring this abnormality. It is suggested that a putative gene in the breakpoint region might be involved in leukemogenesis. **Acknowledgments:** CAPES-DAAD (419/14); CNPq (473878/2011-9), FAPERJ (E-26/110.868/2013); Ministério da Saúde (MS), Pró-Vita, St. Jude Children's Research Hospital (Memphis, TN); and a Center of Excellence Grant, State of Tennessee.

583. NOVEL VARIANT THREE-WAY T(8;13;21)(Q22;Q33;Q22) REVEALED IN A CHILD WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA FAB AML-M2: A CONTRIBUTION BY MOLECULAR APPROACHES

Matos RRC^{a,b}, Figueiredo Af^{a,b}, Liehr T^c, Othman MAK^c, Alhourani E^c, Borges Tf^{a,b}, Binato R^b, Abdelhay E^b, Ribeiro RC^d, Silva MLM^{a,b}

^a Departamento de Citogenética, Centro de Transplante de Medula Óssea, Instituto Nacional do Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^b Programa de Pós-Graduação em Medicina Clínica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^c Institute of Human Genetics, Jena University Hospital, Jena, Germany

^d Department of Oncology, St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, United States

The t(8;21), first described in 1973, is the most common translocation in pediatric acute myeloid leukemia, accounting for 10% to 20% of the cases. At molecular genetic level, the rearrangement is defined by the involvement of the RUNX1 gene on chromosome 21q22, and RUNX1T1

gene on chromosome 8q22, resulting in the RUNX1/RUNX1T1 fusion gene product. Around 3% to 4% of AML with the t(8;21) occurs in the context of complex rearrangements. Although t(8;21) is associated with good prognosis in general, the clinical relevance and implications of its variants are yet to be determined. Furthermore, due to its rarity, there is limited information on the prognostic impact of these translocations. Thus, to contribute to the registry of this rare translocation, the authors report another case belonging to this rare subgroup; an AML child with a complex variant t(8;21) harboring a novel three-way cryptic variant t(8;13;21) revealed by detailed molecular studies. From May of 2007 to March of 2014, 114 samples of children and adolescents (0-18 years old) with AML were analyzed. Thirteen cases (11.4%) harbored the characteristic t(8;21)(q22;q22). Of these, three (2.6%) patients presented masked variants t(8;21): one t(8;21;22) (already published), one t(8;17;21) (unreported data), and the t(8;13;21) described in this work. A 13-year-old white girl was admitted to Itapetinga's hospital with five-months history of pallor, upper airway symptoms associated with persistent fever, otalgia, and dysacusia. At admission, white blood cell count was $22 \times 10^9/L$, platelet count $96 \times 10^9/L$, and hemoglobin 6.2 g/dL. X-ray examination of the chest showed pneumonia. Physical examination revealed lymphadenopathy in the cervical and inguinal regions, the liver was palpable 4 cm below the right costal margin, and the spleen was palpable 7 cm below the left costal margin. The bone marrow was hypercellular with 64% myeloid blast cells classified as AML-M2 by the French-American-British criteria. Flow cytometry was compatible with AML-M2. The patient was stratified into standard risk and treated on AML-BFM-2004 protocol. She achieved complete remission, but after receiving an intensification block, the patient evolved with febrile neutropenia and sepsis. The patient died of cardiac and respiratory failures. GTG-banding analysis defined the karyotype as 45,X,-X,del(8)(q22),+der(13q3?), suggesting a complex karyotype. FISH analysis confirmed a cryptic fusion RUNX1/RUNX1T1 on derivative chromosome 8 with a RUNX1T1 splitted signal on derivative chromosome 13. Complementary FISH analysis using a subtelomeric probe for the terminal region of chromosome 13 showed a 13qter minor signal on chromosome 21. Further MCB studies defined the final karyotype as: 45,X,-X,t(8;13;21)(q22;q33;q22). PCR sequencing determined that RUNX1 was fused to RUNX1T1 sequence. In this work, we showed that the combination of the molecular techniques, FISH, MCB, RT-PCR and DNA sequencing, can potentially reveal genetic changes that might collaborate for the characterization of new gene fusions in leukaemogenesis. **Acknowledgments:** CAPES-DAAD (419/14); CNPq (473878/2011-9), FAPERJ (E-26/110.868/2013); Ministério da Saúde (MS), Pró-Vita, St. Jude Children's Research Hospital (Memphis, United States), and a Center of Excellence Grant, State of Tennessee, United States.

584. USO DE RITUXIMABE NA PTI AGUDA COM SANGRAMENTO REFRATÁRIO

Fonseca PBB, Ivankovich DT, Reghin APNB

Hospital Infantil Darcy Vargas, São Paulo, SP, Brasil

Hemorragia grave acomete cerca de 3% das crianças portadoras de PTI, e terapêuticas que aumentem rapidamente o número de plaquetas são essenciais para controlar o sangramento, diminuindo o risco de vida. **Objetivo:** Relatar um caso de PTI aguda com sangramento grave refratário à terapêutica convencional e à esplenectomia. **Relato de caso:** Menino de 10 anos de idade, uma semana após ter tido amigdalite viral, apresentou equimoses e petéquias pelo corpo, seguidos de gengivorragia, com plaquetas de $3.000/mm^3$, sem outras alterações hematológicas; feito diagnóstico de PTI. Recebeu, no 1º dia de internação, imunoglobulina intravenosa (IgG IV) (1 g/kg/dia, por dois dias), sem aumento no número de plaquetas. No 6º dia, evoluiu com hematúria importante, plaquetas de $1.000/mm^3$; feito mielograma com normocelularidade e aumento de megacariócitos, sendo prescrita metilprednisolona (30 mg/kg/dia, por três dias). No 7º dia, sem melhora do sangramento, apresentou queda de hemoglobina e hipotensão; foi realizada transfusão de plaquetas (2U/10kg), sem resposta, e, no 8º dia, mantendo hematúria franca com sinais de choque e plaquetas de $1.000/mm^3$, foi realizada esplenectomia. Não houve melhora no número de plaquetas e no sangramento após a cirurgia, sendo feito novamente no pós-operatório imediato IgG IV. No 9º dia, mantinha plaquetopenia com sangramento; sendo necessário, além de transfusão de hemácias, o uso de drogas vasoativas, optou-se por iniciar rituximabe ($375 mg/m^2$); durante a infusão, teve urticária leve, sem nenhum

outro efeito adverso. No 11º dia, estava sem sangramento, com plaquetas 5.000/mm³, e, no 12º dia, tinha plaquetas de 165.000/mm³. Recebeu alta hospitalar com redução progressiva até suspensão de prednisona, e não foram feitas outras doses de rituximabe. Há dois meses mantendo plaquetas normais, em uso de antibiótico profilático em consequência de esplenectomia. **Conclusão:** O uso de rituximabe como terapia adjuvante foi seguro e eficaz em controlar o sangramento grave e induzir a remissão da doença aguda.

585. MOLECULAR CYTOGENETIC STUDIES OF A RARE TCR REARRANGEMENT IN A T(6;7)(Q23;Q34) IN CHILDHOOD TALL

Garcia DRN^{a,b}, Amaral NC^c, Souza MT^b, Cabral LT^b, Borges TF^b, Alhourani E^d, Ribeiro RC^e, Land MGP^{a,f}, Silva MLM^b

^a Programa de Pós-Graduação em Medicina Clínica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^b Departamento de Citogenética, Centro de Transplante de Medula Óssea, Instituto Nacional do Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^c Departamento de Biologia Molecular, Centro de Transplante de Medula Óssea, Instituto Nacional do Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^d Institute of Human Genetics, Jena University Hospital, Jena, Germany

^e Department of Oncology, St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, United States

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

T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL) is a highly aggressive hematological malignancy that accounts for 8%-15% of childhood cases, increasing with age: 29% of pediatric patients are over 15 years old and 14% are between 10 and 15 years. Only 7% of T-ALL patients are aged under 10 years. Between childhood and adult T-ALL, between 30% and 35% of patients present T-cell receptor (TCR) genes abnormalities mapped at locus (14q11.2), TRA@ (TCRA), TRD@ (TCRD) genes, locus (7q34) TRB@ (TCRB), and locus (7p14) TRG@ (TCRG). In general, TCR promoter and enhancer elements are juxtaposed to the target genes. To date, a relatively small number of genes that encode transcription factors have been identified. The most frequent TCR translocation in pediatric T-ALL is the cryptic t(5;14)(q35;q32), juxtaposing TLX3 to BCL11B, occurring in 20% to 30% of cases. The most frequent detectable TCR translocation by conventional cytogenetic in childhood is the t(1;14)(p32;q11.2), present in 3% to 6% of childhood T-ALL, fusing the TCRD to TAL1 gene, and thus resulting in overexpression of TAL1. The translocation (6;7) is a recently identified TCR rearrangement. It harbors the TCR/C-MYB gene fusion and appears to be related to young age, thus being considered a rare disease. In this context, this study aimed to describe a rare case of t(6;7)(q23;q34) childhood T-ALL studied by molecular cytogenetic approaches including fluorescence *in situ* hybridization (FISH) with locus specific probes (LSI) and multicolor banding FISH (MCB). A male patient, aged 2 years and 5 months, admitted to Martagão Gesteira Institute of Pediatrics and Child Development (IPPMG), Rio de Janeiro, Brazil, presenting a clinical history of cervical lymph nodes enlargement, leukocytosis and plaquetopenia was referred to the Institute. Physical examination revealed that the patient was pale, presenting cervical and supraclavicular lymphadenomegaly and massive hepatosplenomegaly. His white blood cell count was high (385 × 10⁹), with 90% of blast cells. The flow cytometry was compatible with T-ALL. The conventional G-banding cytogenetics observed an abnormal clone showing a deletion of 6q23 region, monosomy of 9 chromosome, and a marker chromosome. Molecular cytogenetics using M-FISH showed a t(6;7) and interrogated a deletion of 9p region. Multicolor banding FISH was then used to clarify the breakpoints. Due the breakpoint harbors genes involved in this leukemogenesis, the authors performed LSI-FISH study, which confirmed the involvement of TCRB gene. Although the conventional cytogenetics detected the 6 and chromosomes, it was not able to detect the translocation t(6;7) or to characterize the derivative 9 due to its poor resolution; therefore, this cryptical rearrangement could be only characterized using the combination of molecular cytogenetic approaches of LSI-FISH and the new MCB approach. This reinforces that the combination of various molecular cytogenetic techniques are invaluable for chromosome research. This study provides clinical and molecular data for a better understanding this of rare T-ALL subtype. **Acknowledgments:** CAPES (PROBRAL/DAAD - project #57054562); FAPERJ (project #E-26/110.868/2013); PRÓ-VITA non-profit

organization and the American Lebanese Syrian Associated Charities (ALSAC), and a Center of Excellence Grant from the State of Tennessee.

586. TROMBOFILIA EM LACTENTES JOVENS – RELATO DE CASO

Ferreira NM, Giglio NC, Magri FDP, Mercadante LM, Santos IE, Silva LF, Soares DJM

Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas), Campinas, SP, Brasil

Introdução: A trombofilia corresponde a um estado de alteração da homeostasia, no qual ocorre predisposição à trombose. Essa predisposição pode ser em consequência de alterações congênitas, como as deficiências de fatores de coagulação, ou adquiridas, como uso de cateteres, infecção, anticorpo antifosfolípide, cirurgias, trauma, anóxia neonatal, prematuridade, desidratação, doença cardíaca congênita e neoplasias. Avaliando a epidemiologia, nota-se que essa condição é rara em pacientes lactentes jovens. Dessa maneira, a presença de caso de trombose nesses indivíduos merece investigação cuidadosa das suas possíveis causas para prevenção de complicações. **Relato de caso:** Paciente de 7 meses, gênero feminino, filha de mãe portadora da síndrome anticorpo antifosfolípide (SAAF), nascida de parto cesário, capurro 39 semanas, Apgar 8/10, submetida à tenda de oxigênio nas primeiras horas de vida. Por conta do fenótipo sugestivo, foi realizada cariotipagem, e paciente foi diagnosticada com síndrome de Down. Investigou-se, ainda, uma cardiopatia congênita, e foram encontrados defeito do septo átrio-ventricular (DSAV) direito e insuficiência tricúspide e mitral. Medicada com digoxina, furosemida e captopril, foi submetida à cirurgia para correção da alteração cardíaca aos 4 meses. Durante o procedimento, foi realizada flebotomia constante para acesso venoso central e, além da correção do DSAV, foi realizada tromboembolotomia, em consequência de uma trombose grave em femoral no intraoperatório. Submetida à investigação laboratorial, foram diagnosticadas anemia e plaquetopenia, e foi indicado o uso contínuo de enoxeparina (clexane) por seis meses. Recebeu alta com o uso de clexane, hidroclorotiazida, metadona e os medicamentos mencionados, exceto captopril. No pós-operatório, paciente apresentou episódio de pneumonia nosocomial resistente à antibioticoterapia, tratada com ventilação não invasiva com pressão positiva e antifúngico após hemocultura. Esteve internada por oito dias, com boa evolução do quadro respiratório, e permaneceu mais sete dias no hospital para desmame progressivo da metadona, em uso de cateter nasal de oxigênio contínuo para estabilização ventilatória. Durante a internação, paciente evoluiu com monilíase perineal, prontamente tratada, e piora do quadro hematológico, com acentuação da plaquetopenia e anemia. Recebeu alta com receita médica para uso contínuo de clexane, furosemida, hidroclorotiazida e digoxina e encaminhamento ao ambulatório de Hematopediatria, onde foram solicitados exames laboratoriais para investigação da etiologia da trombofilia. **Discussão:** Considerando que os eventos tromboembólicos são considerados incomuns na Pediatria, chama-se a atenção para o caso em questão, tendo em vista a etiologia multifatorial da trombofilia relatada. Apesar de a transmissão congênita do anticorpo antifosfolípide ser o fator de maior relevância no estudo, o uso contínuo de cateter, bem como as infecções e a própria cardiopatia, configuram-se em fatores importantes para o achado. O tratamento em uso contínuo com enoxeparina apresenta uma resposta terapêutica mais segura em crianças menores de um ano do que o uso de warfarina, como descrito na literatura, traduzindo uma boa perspectiva no acompanhamento dessa trombofilia. **Conclusão:** O presente estudo objetivou discutir as etiologias para a trombofilia em lactentes jovens, com base na revisão da literatura existente, além de abordar uma proposta terapêutica para casos semelhantes ao relatado.

587. CRISE APLÁSICA INDUZIDA POR PARVOVÍRUS B19 EM CRIANÇA PORTADORA DE ESFEROCITOSE HEREDITÁRIA

Godoy BF

Santa Casa de Misericórdia, São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: Relatar a ocorrência de pancitopenia transitória decorrente de infecção pelo parvovírus B19 em um paciente portador de anemia hemolítica hereditária, e comentar a importância do diagnóstico desta infecção. **Métodos:** Relato de caso clínico acompanhado pela autora, diagnosticado sorologicamente e pelo método da reação em cadeia da polimerase (PCR), e revisão da literatura. **Resultados:** Menino de 12 anos, portador de

esferocitose hereditária, apresentando quadro infeccioso inespecífico seguido de pancitopenia grave, transitória, com diagnóstico de infecção por parvovírus B19. **Conclusões:** O diagnóstico da infecção por parvovírus B19 é de particular importância em Hematologia, principalmente quando estão presentes algumas condições mórvidas, entre elas as anemias hemolíticas hereditárias, sendo o método de PCR útil por permitir rapidez e boa sensibilidade no diagnóstico específico desta patologia.

588. AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL E HEMATOLÓGICO DAS CRIANÇAS DA ESCOLA MUNICIPAL DE ENSINO INFANTIL E FUNDAMENTAL ROSA FERREIRA DIAS EM ACARAU (CE)

Souza IP^a, Arruda ABL^a, Lemes RPG^a, Barros AEC^a, Santos FM^a, Araújo KCS^a, Souza RDN^b, Abreu MAL^a, Filho JIL^a, Nojosa AKB^a, Júnior JIA^c

^a Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil

^b Lions Clube de Acaraú, Acaraú, CE, Brasil

^c Clínica Laca Saúde, Acaraú, CE, Brasil

A antropometria é um método importante na avaliação do estado nutricional, e possibilita a detecção precoce de alterações no estado nutricional de indivíduos e coletividades. Em crianças e adolescentes, o crescimento e o desenvolvimento são avaliados por meio de indicadores antropométricos, como peso/idade e altura/idade. Esse trabalho teve como objetivo avaliar o estado nutricional e hematológico das crianças da Escola Municipal de Ensino Infantil e Fundamental Rosa Ferreira Dias em Acaraú (CE). Deste modo, realizou-se um estudo em 67 escolares com idades entre 6 e 9 anos da referida escola, com o intuito de detectar alterações relevantes para a caracterização do estado nutricional, e também exames laboratoriais de sangue, hemograma e perfil proteico, que foram realizados no Laboratório de Análises Clínicas de Acaraú - Laca Saúde. Foi feita uma avaliação longitudinal destas crianças, utilizando os dados antropométricos peso e altura por faixa etária. A avaliação nutricional foi realizada através da classificação de Waterlow e Rutishauser (1974), modificada por Batista (1976). Os dados foram submetidos a análises estatísticas usando o *Microsoft Excel* e o *GraphPad Prism 3.0*, por meio do teste t de Student para nível de significância de 95% ($p \leq 0,05$). Das 67 crianças estudadas, 36 (54%) eram do sexo masculino, e 31 (46%) do sexo feminino, com predomínio das crianças com idade de 72 meses, com 28,1%, seguida de 84 meses, com 25,1%. Ao analisarmos o eritrograma, observamos que apenas uma criança apresentou hemoglobina abaixo de 11,0 g/dL (1,5%), apesar de 11 (16,4%) crianças terem apresentado valores próximos ao limite mínimo de normalidade, ou seja, entre 11,1 a 12,0 g/dL. Com relação aos índices hematimétricos, 11,9% apresentaram VCM abaixo do normal, 26,9% a HCM, e, em 100% das crianças, observamos o RDW aumentado. Ao avaliarmos o leucograma, encontramos apenas um discreta leucocitose em oito crianças (12%), embora a contagem diferencial – tanto a relativa quanto a absoluta – se encontrava dentro da normalidade. Apenas 12% (8) das crianças apresentaram plaquetas acima de 400.000/mm³. Com relação a avaliação bioquímica, apenas as proteínas apresentaram-se acima da normalidade, em 65,7% das crianças, sendo 35,8% no sexo masculino e 29,9% no sexo feminino. Encontramos, em nosso estudo, uma variação de albumina de 4,2 a 5,1, com predomínio de albumina normal em todas as crianças avaliadas. Ao analisarmos os parâmetros antropométricos, apenas cinco crianças (7,4%) do sexo masculino apresentaram P/A < 90% e A/I > 90%, caracterizando um quadro de desnutrição recente, e 92,6% apresentaram-se normais. Frente ao exposto, podemos concluir que apenas 1,5% dos escolares da Escola Municipal Rosa Ferreira Dias, em Acaraú, apresentaram anemia leve, e foram encontrados cinco casos de desnutrição recente (7,4%) em crianças do sexo masculino.

589. COMPARISONS OF QUANTITATIVE AND QUALITATIVE PATTERNS OF PLASMA MICROPARTICLES IN SS AND SC CHILDREN

Garnier Y^a, Cita K^a, Hierro R^a, Etienne-Julan M^{a,b,c}, Elana G^d, Tressières B^e, Hardy-Dessources M^a, Connes P^a, Elion J^a, Romana M^a

^a Inserm, UMR S 1134, Université des Antilles et de la Guyane, Pointe-à-Pitre, Guadeloupe

^b Centre Hospitalier Universitaire de Pointe-à-Pitre, Unité Transversale de la Drépanocytose, Guadeloupe

^c Centre Hospitalier Universitaire de Pointe-à-Pitre, Centre de Référence de la Drépanocytose aux Antilles-Guyane, Guadeloupe

^d Centre Hospitalier Universitaire de Fort-de-France, Centre de Référence de la Drépanocytose aux Antilles-Guyane, Martinique

^e Inserm CIC-EC 802, CHU de Pointe-à-Pitre, Guadeloupe, France

Introduction: Microparticles (MPs) are microvesicles (0.1-1µ) resulting from the blebbing of cytoplasmic membrane of activated or apoptotic cells. They have been described as bio-markers of several vascular diseases, including sickle cell anemia, with high levels of MPs, mostly derived from red blood cells (RBCs) and platelets (PLTs), at steady-state and during vaso-occlusive crisis. In addition, RBC-derived MPs have been shown to trigger kidney vaso-occlusion in a murine model of sickle cell disease. The MPs pattern in hemoglobin SC disease (SC), the second most frequent sickle cell syndrome, has not yet been described and parameters linked to the deleterious production of RBC-derived MPs are elusive. In this study, the authors determined the quantitative and qualitative pattern of plasma MPs in SS and SC children and compared them with the other biological parameters of the disease. **Patients and methods:** A total of 179 children (95 SS, 84 SC) were included in two centers, 109 in Guadeloupe and 70 in Martinique. Twenty-four SS children were under hydroxycarbamide (HC) treatment. MPs were purified by ultracentrifugation. Quantitative and qualitative analyses of MPs were performed by flow cytometry after labeling with Annexin V-FITC and monoclonal antibodies directed against cell type specific CDs labeled with PE (CD235a, CD41, CD14, CD15, CD106). Differences for continuous variables were tested using non-parametric tests. Multivariate linear regression analysis was performed to test the independent association between total MPs, RBC- or PLT-derived MPs concentrations, and sickle genotype, HC treatment, and center. **Results:** Overall, plasma MPs originated mostly from PLTs (87%) and RBCs (6.3%), while those originating from endothelial cells (0.7%), polynuclear neutrophils (0.5%), and monocytes (0.5%) were barely detectable. Compared to SS children, SC children exhibited significantly lower levels of total MPs (12,960 vs. 7,148 MPs/mL), RBC- and PLT-derived MPs (932 vs. 422 and 8,870 vs. 5857 MPs/mL, respectively). HC-treated SS children presented lower levels of total, RBC- and PLT-derived MPs compared to untreated children. In SS children, inverse relationships were detected between RBC-derived MPs and fetal hemoglobin (HbF), and between total hemoglobin levels and direct relationships with reticulocyte counts, ASAT, bilirubin, and LDH levels. In SC children, a direct relationship was observed with reticulocyte counts. Despite a center effect, the multivariate linear regression analysis demonstrated that HC treatment and sickle genotypes were independent factors affecting RBC-derived MP levels and total, RBC-, and PLT-derived MP levels, respectively. **Conclusion:** The pattern of plasma MPs in SC children who exhibit lower levels of total, RBC-, and PLT-derived MPs compared to SS children was described for the first time. The authors confirm their previous observation that HC treatment and HbF level modulate the concentration of RBC-derived MPs. Finally, they demonstrate that, in SS patients, RBC-derived MP level is related to the hemolysis rate.

590. AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTILEUCÊMICA DE L-ASPARAGINASE RECOMBINANTE DE ZYMOMONAS MOBILIS

Baptista IC^{a,b}, Einsfeldt K^b, Bruno RE^a, Mello FV^a, Alves TLM^b, Costa ES^a, Ribeiro MCM^a, Land MGP^a

^a Instituto de Pediatria (IPPMG), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^b Instituto Alberto Luiz Coimbra de Pós-Graduação e Pesquisa de Engenharia (COPPE), Programa de Engenharia Química (PEQ), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é o câncer pediátrico mais prevalente. A enzima L-asparaginase é um componente essencial do tratamento de LLA da infância. Por conta da hipersensibilidade desenvolvida pelos pacientes e da produção de anticorpos que a inativam, em muitos casos é indicado optar por uma L-asparaginase de outra fonte terapêuticamente eficaz; porém, ainda é uma questão importante o desenvolvimento de novos medicamentos à base de L-asparaginase com melhores propriedades farmacológicas. L-asparaginases catalisam a hidrólise de L-asparagina, levando à depleção de L-asparagina circulante e indução de apoptose. Neste trabalho, avaliou-se, em ensaios *in vitro*, o potencial antileucêmico da enzima L-asparaginase recombinante de *Z.mobilis* (L-AspZ). O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do IPPMG/UFRJ. As linhagens celulares leucêmicas Jurkat

(ATCC TIB-152) e Reh (ATCC CRL-8286) foram cultivadas em meio RPMI 1640 com suplementos. As amostras tumorais primárias remanescentes de amostras de medula óssea de crianças, obtidas para o diagnóstico de LLA, foram utilizadas após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Dessas amostras, isolou-se as células mononucleares, que foram mantidas em meio de cultura. As células leucêmicas foram tratadas com L-AspZ e com o medicamento comercial à base de L-asparaginase de *E. coli* (L-Asp). Avaliou-se o efeito anti-leucêmico por análises de viabilidade celular, apoptose e ciclo celular, por citometria de fluxo. Após o tratamento, as células foram marcadas com iodeto de propídio e FITC-Anexina V, e adquiridas em um citômetro de fluxo. Na análise de ciclo celular, quantificou-se os eventos correspondentes às fases G1, S e G2/M do ciclo celular e a existência do pico de hipodiploidia (SubG1). O efeito de L-AspZ sobre as células Jurkat foi observado pela redução do número de células e da concentração de células viáveis. Observou-se o aumento do número de células em apoptose inicial, demonstrando a indução de apoptose pela ação da enzima. A análise de ciclo celular mostrou a presença do pico de hipodiploidia, característico de células apoptóticas, e a redução das fases S/G2M. Para a linhagem Reh, a dose 0,25 UI/mL mostrou mais claramente o efeito de L-AspZ sobre as células. Sobre as amostras primárias, a amostra que apresentava fusão do gene *E2A-PBX1* demonstrou baixa responsividade a L-AspZ e L-Asp. Na amostra caracterizada como hiperdiploide, houve boa resposta ao tratamento com L-aspZ, o que corrobora com a alta sensibilidade de células com hiperdiploidia à L-asparaginase. Ao comparar os resultados obtidos com L-AspZ e L-Asp, verificou-se que L-AspZ produziu efeitos citotóxicos e citostáticos mais intensos em análises feitas após 48 horas da aplicação. Os parâmetros CI_{50} e CI_{total} estimados indicaram maior potência e eficácia para L-AspZ nestas análises. Após 72 horas da aplicação, observou-se menor estabilidade da enzima L-AspZ. Sabe-se que, por suas características farmacológicas, diferentes L-asparaginases utilizadas na clínica possuem esquemas de administração distintos para seu uso com sucesso. L-AspZ mostrou-se potente e eficaz de maneira similar ao medicamento comercial, e apresenta-se como um novo medicamento à base de L-asparaginase em desenvolvimento. O aprimoramento e melhor conhecimento de suas propriedades farmacológicas poderão torná-lo mais uma alternativa para o tratamento de LLA da infância.

591. TRÊS PACIENTES COM LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA COM DIAGNÓSTICO INICIAL DE ARTRITE REUMATOIDE JUVENIL – RELATO DE CASO

Lima DAN^a, Ibagy A^a, Costa I^a, Dacoregio JS^a, Neto DF^a, Lima MC^a, Winneschhofer APF^a, Costa TE^a, Silva DB^{a,b}

^a Serviço de Oncohematologia, Hospital Infantil Joana de Gusmão, Florianópolis, SC, Brasil

^b Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brasil

Introdução: A dor articular e a dor óssea são queixas comuns na população pediátrica, afetando 10 a 20% das crianças em idade escolar. Sabemos que, na maioria dos casos, essas dores são de origem benigna, porém, causas orgânicas devem ser investigadas, entre elas as doenças neoplásicas, em especial as leucemias. A artrite em leucemias pode ser aguda ou crônica, geralmente assimétrica, de início súbito ou insidioso. Os pacientes com leucemia que possuem manifestações articulares e apresentam inicialmente um hemograma inespecífico podem gerar ao pediatra dificuldades na suspeita diagnóstica precoce. **Objetivo:** Relatar três casos de pacientes pediátricos com leucemia linfoblástica aguda (LLA) que previamente estavam sendo tratados com diagnóstico de artrite reumatoide juvenil (ARJ). **Relato de casos:** F.R.M., 11 anos de idade, feminino, em tratamento para ARJ há quatro meses, com uso de prednisona, metotrexato e ácido fólico. O quadro clínico inicial era de dor e edema articular migratório em grandes articulações. A paciente evoluiu com palidez cutânea importante, adinamia e febre há cerca de uma semana. Realizado hemograma, que evidenciou hemoglobina de 5,3, 1.345 leucócitos e 33.000 plaquetas, com imunofenotipagem de medula óssea mostrando 94% de blastos linfóides tipo B. J.V.S.M., 4 anos de idade, masculino, com quadro de poliartrite migratória, associado à dificuldade de deambulação. Estava em tratamento para ARJ com prednisolona e metotrexato há cinco meses. Apresentou pouca melhora da dor em repouso e piora na deambulação. No hemograma de controle, apresentou hemoglobina de 10, com 5.230 leucócitos (com 5% de blastos) e 130.000 plaquetas. A imunofenotipagem de sangue periférico evidenciou pre-

sença de 28,6% de blastos. A.V.F., 9 anos de idade, feminino, em tratamento para ARJ há um ano com prednisona e metotrexato. Iniciou há quatro dias com crise algica em membros inferiores, sendo necessária internação para controle da dor. O hemograma evidenciou 11,9 de hemoglobina, 10.290 leucócitos (com 62% de blastos) e 260.000 plaquetas, com imunofenotipagem mostrando 89,6% de blastos linfóides B. **Discussão:** As leucemias podem apresentar diversas alterações musculoesqueléticas e achados reumatológicos, entre eles febre, exantema, dor óssea, artrite/artralgia, miosite e vasculites. As queixas musculoesqueléticas são manifestações iniciais frequentes de doenças neoplásicas, em especial nas leucemias agudas na infância, e devem ser consideradas no diagnóstico diferencial de dor óssea e de artrites agudas e crônicas. O diagnóstico precoce e adequado das leucemias é fundamental para melhor prognóstico.

Referências:

1. Cabral DA, Tucker LB. Malignancies in children who initially present with rheumatic complaints. *J Pediatr*. 1999;134(1):53-7.
2. Trapani S, Grisolia F, Simonini G, Calabri GB, Falcini F. Incidence of occult cancer in children presenting with musculoskeletal symptoms: a 10-year survey in a pediatric rheumatology unit. *Semin Arthritis Rheum*. 2000;29(6): 348-59.
3. Barbosa CM, Nakamura C, Terreri MT, Lee ML, Petrilli AS, Hilario MO. Manifestações musculoesqueléticas como apresentação inicial das leucemias agudas na infância. *J Pediatr*. 2002;78(6):581-4.
4. Gonçalves M, Lee ML, Hilario MO, Len CA, Barbosa CM. Diagnosis of malignancies in children with musculoskeletal complaints. *Sao Paulo Med J*. 2005;123(1):83-8.

592. UTILIZAÇÃO DIFERENCIADA DA ETV6/RUNX1 AUXILIA A DETECÇÃO DE DIFERENTES ANORMALIDADES CITOGENÉTICAS EM PACIENTES COM LLA PEDIÁTRICA

Cabral LT^{a,b}, Garcia DRN^{b,c}, Borges TF^{a,b}, Ronixol S^d, Neves F^e, Salles TJM^f, Liehr T^g, Silva MLM^{a,b}

^a Programa de Pós-graduação em Oncologia, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^b Laboratório de Citogenética, Centro de Transplante de Medula Óssea, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^c Programa de Pós-graduação em Clínica Médica, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^d Hospital Federal da Lagoa, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^e Hospital Santa Casa de Misericórdia de Itabuna, Itabuna, BA, Brasil

^f Laboratório de Citogenética, Centro de Oncohematologia Pediátrica, Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC), Universidade de Pernambuco (UPE), Recife, PE, Brasil

^g Institute of Human Genetics, Jena University Hospital, Jena, Alemanha

A leucemia linfoblástica aguda da infância é uma neoplasia hematológica que apresenta grande variedade nos seus achados citogenéticos. Os avanços nas pesquisas citogenéticas, principalmente com o advento de técnicas moleculares, têm contribuído com a descoberta de diversos genes como alvos terapêuticos. Com isto, o tratamento desses pacientes tem alcançado altos índices de remissão. Neste contexto, a translocação críptica t(12;21)(p13;q22), que é somente vista por técnicas moleculares, como a técnica de *Fluorescence in situ Hybridization* (LSI-FISH), inicialmente era relacionada a um prognóstico independente de baixo risco. Recentemente esse achado tem sido questionados devido aos casos que apresentam *ETV6/RUNX1* positivos com heterogeneidade molecular no diagnóstico tem apresentado um ao risco de recaída tardia da doença. Sendo assim, o nosso trabalho vem estudando uma série de pacientes com diferentes tipos de heterogeneidade desta fusão gênica, com o auxílio de sondas lócus específicas. Nossos principais resultados foram estudados em 79 casos, com o auxílio da sonda LSI-FISH, sendo possível a detecção de alterações como hiperdiploidias em casos que não apresentaram mitose por técnicas convencionais (bandeamento G), e, ainda, caracterizar diferentes tipos de heterogeneidade dos sinais envolvendo a fusão *ETV6* e *RUNX1*, tais como perda de sinal de *ETV6*, *ETV6/RUNX1* com fusão extra, sinal extra de *RUNX1* e deleção de *ETV6/RUNX1* com sinal extra de *RUNX1*, e, ainda, a amplificação do cromossomo 21 (a rara iAMP21). Com relação ao prognóstico dos pacientes com heterogeneidade de sinal, um *follow up* precisa ser seguido, para determinar a influência desses achados na evolução clínica dos pacientes. **Financiamento:** CAPES, Fundação PROVITA e Ministério da Saúde.

593. DETECÇÃO DA INFECÇÃO CAUSADA PELO PARVOVÍRUS B19 EM PACIENTES ONCOLÓGICOS PEDIÁTRICOS EM USO DE QUIMIOTERAPIA

Machado CM, Catalan DT, Costa SCB, Bonon SHA

Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

O parvovírus B19 está associado a eritema infeccioso, hidropsia fetal, aplasia crônica pura de série vermelha, trombocitopenia e participação secundária à artrite reumatoide. O eritema infeccioso acomete principalmente crianças em idade escolar, causando febre, dores musculares e de cabeça e manchas avermelhadas nas bochechas e membros inferiores. Há muitos tipos de *Parvoviridae*, mas o tipo 2 infecta os seres humanos, e apenas os genótipos 1, 2 e 3 causam a doença clínica. O vírus se replica em células progenitoras eritroides da medula óssea e do sangue, levando à inibição de eritropoiese. Em pacientes imunodeprimidos, incapazes de produzir uma resposta anticorpo neutralizante em consequência da insuficiência persistente da medula óssea, a infecção pelo B19 pode causar anemia grave e ser potencialmente fatal. Em pacientes oncológicos pediátricos, a infecção por parvovírus B19 pode causar anemias persistentes, dificultando a recuperação e o tratamento, gerando um aumento nas transfusões sanguíneas, o que pode sensibilizar ainda mais o estado geral dos pacientes; em geral, as crianças são as mais afetadas por esse vírus. Este trabalho teve por objetivo pesquisar o DNA viral do parvovírus B19, por meio da técnica Nested-PCR, em crianças em tratamento quimioterápico, correlacionando os achados laboratoriais hematológicos com o estado de tratamento quimioterápico, em busca de algum padrão entre eles. Cinquenta e nove amostras foram coletadas, em que dois casos eram de leucemia mieloide aguda (LMA), 31 casos de leucemia linfocítica aguda (LLA) e um de leucemia bifenotípica (LB), e 25 casos de tumores sólidos. A mediana de idade das crianças que participaram da pesquisa foi de 6 anos. Uma vez extraído o DNA, foi realizada a PCR (reação em cadeia da polimerase) com *primers* específicos de uma região comum aos três genótipos do vírus, conhecido como NS1; em seguida, foi feita uma segunda reação, com o intuito de amplificar o fragmento de interesse, tamanho final de 425 pb. Entre os pacientes pesquisados, 11/59 (18,6%) apresentaram resultados positivos para parvovírus B19, sendo sete pacientes com LLA, um com LMA, um com histiocitose e dois pacientes com meduloblastoma. Analisando os achados laboratoriais hematológicos dos pacientes com resultados positivos, não há qualquer indicação de que estes pacientes apresentem relação com uma anemia persistente por causa do vírus ou por causa do tratamento quimioterápico, que causa uma depleção da celularidade sanguínea; porém, não podemos descartar a ideia de que o vírus pode contribuir de alguma forma para essa anemia. A maior parte dos resultados positivos para o parvovírus B19 eram pacientes com diagnóstico de LLA; isso já era de certa forma esperado, uma vez que essa patologia impede de forma drástica uma montagem de defesa por meio de anticorpos por parte do paciente, resultado esse encontrado também em outras pesquisas realizadas. O parvovírus B19 é uma infecção presente e não incomum entre grupos de risco; porém, seu diagnóstico continua um desafio, pois os sinais e sintomas se confundem muito com outras infecções, e é de suma importância que, em qualquer ocasião de anemia persistente durante tratamento de quimioterapia, principalmente em pacientes com o diagnóstico de LLA, exames moleculares sejam realizados para detectá-lo, a fim de eliminar qualquer associação desse vírus com o estado clínico do paciente.

594. USO DE AZACITIDINA EM CRIANÇAS COM SÍNDROMES MIELODISPLÁSICAS (SMD) AVANÇADAS E LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA JUVENIL (LMMJ): EXPERIÊNCIA DO GRUPO COOPERATIVO BRASILEIRO DE SMD EM PEDIATRIA

Villela N^{a,b}, Seber A^c, Gouveia R^c, Lee MLM^d, Velloso E^c, Toledo SC^d, Xisto E^f, Molinari P^g, Lopes LF^b

^a Grupo Cooperativo Brasileiro de Síndrome Mielodisplásica em Pediatria (GCB-SMD-PED)

^b Hospital de Câncer Infanto-Juvenil de Barretos, Barretos, SP, Brasil

^c Hospital Samaritano, São Paulo, SP, Brasil

^d Instituto de Oncologia Pediátrica (IOP), Grupo de Apoio ao Adolescente e à Criança com Câncer (GRAACC), Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

^e Hospital das Clínicas, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

^f Hospital Brigadeiro, São Paulo, SP, Brasil

^g Grupo em Defesa da Criança com Câncer (GRENDACC), Jundiaí, SP, Brasil

A leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ) e muitas síndromes mielodisplásicas (SMD) em Pediatria são rapidamente progressivas, e muitos pacientes falecem por complicações da doença ou por toxicidade e aplasia após quimioterapia convencional, não tendo sequer a chance de serem submetidos ao transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), único tratamento curativo para estas doenças. Estudos recentes têm mostrado que baixas doses de azacitidina (AZA) têm papel importante na estabilização da SMD e da LMMJ (Niemyer, 2009). Desta forma, a AZA pode possibilitar que as crianças sobrevivam em boas condições clínicas durante o tempo necessário para a busca de doador para o TCTH. Estudos em adultos com AZA para prevenção de recidivas após TCTH e como terapia de resgate também mostram que é bem tolerada, e pode melhorar a sobrevida global e livre de eventos. Nosso objetivo é descrever a experiência do Grupo Cooperativo Brasileiro de SMD em Pediatria com o uso de AZA antes e após TCTH em crianças com SMD avançadas e LMMJ. **Métodos:** AZA 75 mg/m²/dia (SC ou IV) foi administrada por sete dias a cada quatro semanas. Os pacientes receberam AZA até que um doador de medula óssea fosse identificado, e seis ciclos após TCTH. **Resultados:** Onze crianças receberam AZA até o momento: oito com SMD avançadas e três com LMMJ. Cinco pacientes receberam AZA antes do TCTH, e seis após o TCTH (quatro para profilaxia de recidiva e duas como terapia de resgate de LMMJ). A mediana de idade foi de 7 anos (1-16). A anormalidade citogenética mais frequente foi a monossomia 7 (6/11). O número mediano de ciclos foi seis (3-14). Toxicidade hematológica ocorreu em 54% dos pacientes (83% grau 4), 63% tiveram pelo menos um episódio de infecção durante o tratamento, 45% apresentaram náuseas e vômitos, e 36% apresentaram diarreia. Oito dos nove pacientes que receberam injeções SC apresentaram reações locais (dor, hematoma e hipermia). Nos que receberam a droga pré-TCTH, 4/5 pacientes apresentaram melhora clínica e hematológica, incluindo redução na porcentagem de blastos e no número de transfusões. O 5º paciente evoluiu com progressão de doença após três ciclos e faleceu. Três faleceram por complicações relacionadas ao TCTH não aparentado e um está vivo, sete meses após o TCTH. Entre os quatro pacientes que possuíam doador imediatamente disponível e apenas receberam AZA após TCTH, um evoluiu para leucemia mieloide aguda 14 meses após TCTH e faleceu, e 3/4 estão vivos, em remissão, com quimerismo completo e mediana de seguimento de dois anos após TCTH (12-33 meses). Dois pacientes com LMMJ utilizaram AZA como terapia da recidiva após TCTH: ambos apresentaram melhora clínica e hematológica, receberam 2º TCTH não aparentado de sangue de cordão umbilical duplo e estão em remissão, nove e 36 meses após o 2º TCTH. Concluimos que o TCTH deve ser realizado o mais rápido possível nas crianças com SMD e LMMJ, pois existe uma mudança drástica na chance de cura desses pacientes: 20% com TCTH tardio vs. 75% com TCTH precoce. AZA pode ser uma medicação-chave para crianças com SMD e LMMJ para reduzir a carga de doença antes do TCTH e para tratar a recidiva de LMMJ após transplante, e deve ser estudada prospectivamente.

595. O PERFIL E RESPOSTAS AO TRATAMENTO COM HIDROXIUREIA DOS PACIENTES PEDIÁTRICOS COM DOENÇA FALCIFORME EM ACOMPANHAMENTO EM UM SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM PORTO ALEGRE (CRAF/HCPA)

Schwoelk P, Bittar CM, Friedrisch JR, Daudt LE, Taniguchi ANR, Michalowski MB, Liono CC, Silla LMR

Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS, Brasil

Introdução: Segundo dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), a incidência de doença falciforme (DF) no Rio Grande do Sul é de 1:11.000. O Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) é um serviço de referência em Hematologia Pediátrica, mantendo um centro de referência em anemia falciforme (CRAF), para onde são encaminhadas crianças com esta doença. A educação dos pais e cuidadores sobre, por exemplo, a profilaxia contra germes encapsulados com penicilina, esquema de vacinação especial e o uso da hidroxiureia (HU) é uma medida terapêutica essencial para a evolução favorável desta população. O tratamento com HU foi introduzido na década de 1990 para pacientes adultos; após o desfecho favorável, foi liberado para a população pediátrica e, recente-

mente, para lactentes a partir de 7 meses de idade. **Justificativa:** Estabelecer o perfil demográfico dos pacientes pediátricos com DF que consultam no CRAF/HCPA e avaliar a resposta ao uso da HU com relação à hemoglobina fetal (HbF), volume corpuscular médio (VCM) e nível de desidrogenase láctica (LDH). **Hipótese:** O uso de HU aumenta a HbF e o VCM e diminui o LDH. **Objetivo:** Avaliar se o uso de HU nos pacientes em acompanhamento aumenta a HbF e o VCM e diminui o LDH. Traçar o perfil demográfico dos pacientes com anemia falciforme do CRAF/HCPA. **Materiais e métodos:** Estudo retrospectivo, observacional, revisando prontuários em julho de 2014. Os dados foram digitados no **Microsoft Excel** e analisados com o programa SPSS. Critérios de inclusão: pacientes pediátricos em acompanhamento no CRAF/HCPA por doença falciforme. **Resultados:** Sessenta e um prontuários foram incluídos. A idade média foi de 8 anos e 5 meses, variando de 3 meses a 17 anos e 8 meses, sendo 56% do sexo feminino e 44% do sexo masculino. Para a avaliação trófica dos pacientes, foi utilizado o índice de massa corporal (IMC), com média de 17,7, variando de 13,6 a 27,5. Esses dados foram equiparados na curva padrão da Organização Mundial da Saúde (OMS), que conferiu uma mediana no percentil 36, variando entre os percentis 1 e 99. Trinta pacientes eram procedentes de Porto Alegre, 16 da região metropolitana (75%), e 21 pacientes (25%) eram procedentes de outras regiões distantes mais de 150km. O diagnóstico foi realizado por meio do teste de rastreamento neonatal em 63% dos pacientes, tendo como genótipo SS 73%, SC 15%; Sβ+ 7% e Sβ0 5%. A média de crises de dor foi de 5,8 crises por paciente, atendidas e registradas em prontuário médico da instituição, tendo variado de zero a 26 episódios por paciente. Profilaxia para infecção contra germes encapsulados foi realizada em 27 pacientes, sendo que 22 usaram penicilina V oral, três utilizaram penicilina benzatina e dois, eritromicina. Quanto à quelação de ferro, dois pacientes estavam em uso, ambos com desferasirox. HU é utilizada em 69% dos pacientes, na dose média de 23,91 mg/kg/dia, variando entre 11,4 a 40 mg/kg/dia, tendo como respostas avaliadas o aumento da hemoglobina fetal, que foi, em média, de 12,9% (9,4-16,4) para 21,0% (16-25,7), $p = 0,005$, e a diminuição dos níveis médios de LDH, de 1.675U/L (96-2389) para 974U/L (866-1081), $p = 0,001$. O VCM da população tratada foi significativamente maior (91,4fL, variação de 87,5-95,2) do que o restante da população (77,1fL, variação de 70,8 a 83,4), $p > 0,0001$; não houve alterações significativas em relação a hemoglobina e leucometria. **Conclusão:** O uso de HU aumentou os níveis de HB, reduziu o LDH e aumentou o VCM. Os dados foram estatisticamente significativos.

596. BAIXOS NÍVEIS DE HEMOGLOBINA E LEUCOCITOSE ESTÃO ASSOCIADOS A DOPPLER TRANSCRANIANO DE ALTO RISCO PARA ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM ANEMIA FALCIFORME

Vieira C^a, Carvalho F^b, Figueredo L^c, Oliveira C^c, Burak C^a, Goncalves M^a, Lyra I^a

^a Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES), Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA, Brasil

^b Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP), Salvador, BA, Brasil

^c Universidade Salvador (UNIFACS), Salvador, BA, Brasil

^d Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz (CPqGM), Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Salvador, BA, Brasil

Introdução: A anemia falciforme (AF) é a doença monogênica mais prevalente no Brasil, com prevalência estimada em 25 a 30 mil indivíduos no País. O acidente vascular encefálico (AVE) representa uma das complicações mais graves da AF, com incidência aproximada de 0,61/100 pacientes/ano. A prevenção primária do AVE, com identificação da população de risco por meio da realização do **doppler** transcraniano (DTC), tem obtido sucesso nos últimos 10 anos. A identificação de fatores clínicos e laboratoriais associados a **doppler** transcraniano de alto risco para AVE tem sido amplamente estudada; porém, muitos dados ainda são controversos. O objetivo deste estudo foi a identificação de alterações laboratoriais associados a DTC de alto risco para AVE em crianças e adolescentes. **Metodologia:** Estudo transversal realizado no Ambulatório de **Doppler** Transcraniano do Hospital Universitário Professor Edgard Santos (Universidade Federal da Bahia) entre janeiro e setembro de 2013. Pacientes com eventos agudos (infecção, crise algica, sequestro esplênico, síndrome torácica aguda ou internação hospitalar). O DTC foi realizado por um único observador, com aparelho EzDop, sonda de 2Mhz, sendo avaliadas por meio da janela transtemporal as velocidades médias máximas nas artérias cerebrais médias, carótidas internas distais e cerebrais anteriores. Velocidades menores que

170 cm/s foram consideradas normais, velocidades ≥ 170 cm/s e menores que 200 cm/s foram consideradas condicionais, e velocidades ≥ 200 cm foram consideradas anormais. Os exames laboratoriais (hemograma, eletroforese de hemoglobina, reticulócitos, desidrogenase láctica e bilirrubina) foram realizados imediatamente após a realização do DTC. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Universitário Professor Edgard Santos, e os responsáveis pelos pacientes assinaram o termo de consentimento. **Resultados:** Setenta e dois indivíduos entre 2 e 18 anos participaram do estudo, sendo 56,9% do gênero masculino, e média de idade de $7,9 \pm 3,8$ anos. Todos pacientes apresentavam o genótipo SS. Quanto ao resultado do DTC, 55 (76,4%) apresentaram exame normal, 11 (15,3%) condicional, e seis (8,3%) anormal. Não houve diferença estatisticamente significativa nos valores de plaquetas, reticulócitos, desidrogenase láctica, bilirrubinas, percentual de hemoglobina S ou percentual de hemoglobina fetal entre os grupos com DTC normal, condicional ou anormal. O valor médio da hemoglobina nos indivíduos com DTC normal, condicional e anormal foi, respectivamente, 8,1 mg/dL, 7,8 g/dL e 7,3 g/dL. Valores de hemoglobina menores que 7,0 g/dL foram associados a **doppler** transcraniano de alto risco ($p = 0,019$). Leucograma acima de 15.000 cel/mm³ também esteve associado a DTC de alto risco ($p = 0,020$). **Conclusão:** Níveis mais baixos de hemoglobina e leucocitose estão associados a maiores velocidades de fluxo arterial cerebral em crianças e adolescentes portadores de anemia falciforme e, possivelmente, a um maior risco para a ocorrência de AVE nesta população.

597. AVALIAÇÃO DA ARQUITETURA GENÔMICA DA SÍNDROME MIELODISPLÁSICA DA INFÂNCIA POR SEQUENCIAMENTO DE PRÓXIMA GERAÇÃO

Coutinho DF^a, Monte-Mór BC^a, Vianna DT^b, Rouxinol ST^b, Batalha ABW^c, Bueno APS^c, Azevedo AMB^c, Fernandez TS^d, Abdelhay E^c, Zalberg IR^a

^a Laboratório de Biologia Molecular, Centro de Transplante de Medula Óssea (CEMO), Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^b Serviço de Onco-hematologia Pediátrica, Hospital Federal da Lagoa, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

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

^d Laboratório de Citogenética, Centro de Transplante de Medula Óssea (CEMO), Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^e Divisão de Laboratórios, Centro de Transplante de Medula Óssea (CEMO), Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: As síndromes mielodisplásicas (SMD) são neoplasias do tecido hematopoietico mieloide decorrentes da transformação maligna da célula-tronco multipotente. Pacientes com SMD cursam frequentemente com hematopoiese displásica, alterações na celularidade da medula óssea, citopenias periféricas e risco aumentado de transformação à leucemia mieloide aguda (LMA). As manifestações pediátricas são infrequentes e, na maioria das vezes, têm o diagnóstico subestimado, por conta da sobreposição dos sinais clínicos com doenças infecciosas e/ou autoimunes. As técnicas citogenéticas são uma importante ferramenta para identificação de marcadores de clonalidade e estratificação de pacientes em grupos de risco; entretanto, metade dos pacientes possui cariótipo normal. Nos últimos anos, uma série de alvos moleculares foi identificada em diferentes malignidades mieloides, possibilitando o estabelecimento de novos biomarcadores diagnósticos e prognósticos. O perfil genômico da SMD pediátrica ainda é pouco conhecido, e a investigação por novas mutações gênicas pode auxiliar a prática clínica na confirmação diagnóstica da doença. **Objetivo:** Investigar, na SMD pediátrica, o **status** mutacional dos biomarcadores mieloides. **Metodologia:** Foram analisadas amostras de DNA extraído de células da medula óssea de 17 pacientes pediátricos com SMD. A avaliação do perfil mutacional foi feita por sequenciamento de próxima geração (NGS) de toda a região codificante e sítios de **splicing** de 37 genes. As amostras foram sequenciadas na plataforma PGM Ion Torrent (Life Technologies) e analisadas nos **softwares** NextGene (Softgenetics). **Resultados:** A mediana da idade dos pacientes avaliados foi de 5 anos (4 meses-16 anos) com uma proporção entre homens/mulheres de 1,2. A maioria dos pacientes foi diagnosticada com citopenia refratária (CR) ($n = 16$), e apenas um paciente com anemia refratária com excesso de blastos (AREB), este último tendo progredido à LMA. Neutropenia e hipoplasia foram as alterações hematológicas mais observadas no sangue periférico e medula óssea, respectivamente.

Monossomia do 7 e del(17p) foram as alterações citogenéticas mais frequentes ($n = 7$). Para o painel gênico avaliado por NGS, três pacientes (17%) apresentaram pelo menos uma mutação, todas com carga alélica inferior a 30%, para os alvos *ASXL1* (p.A473fs), *TP53* (p.Thr150fs) e *ZRSR2* (p.Arg448fs), importantes para a regulação epigenética, ciclo celular e spliceossoma, respectivamente. A maioria das variantes gênicas identificadas são polimorfismos de base única (SNP) já descritos; entretanto, algumas das alterações observadas nos genes *AKT1*, *ASXL1*, *ETV6*, *JAK2* e *RUNX1* ainda não estão descritas nos bancos de dados investigados (dbSNP, COSMIC, 1000 genomes e UniProtKB). Para os três pacientes mutados, apenas um já tinha marcador de clonalidade por citogenética. **Conclusão:** Cerca de 2/3 dos pacientes adultos com SMD apresentam mutações em genes do spliceossoma (dados da literatura); entretanto, esse tipo de alteração foi observada neste estudo em apenas um paciente. Apesar da baixa frequência de mutações na coorte estudada, esse tipo de abordagem permitiu o estabelecimento de marcadores de clonalidade em três pacientes analisados, ressaltando a importância clínica desse tipo de metodologia em larga escala, sobretudo para os pacientes com cariótipo normal ou sem dados citogenéticos.

598. COMPARAÇÃO DE PARÂMETROS DE AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA EM PACIENTES COM LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA

Nabarrete JM, Viani K, Bouchabki G, Leão AC, Rafael MN, Oliveira V

Instituto de Tratamento do Câncer Infantil (ITACI), Serviço de Onco-hematologia, Instituto da Criança, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: Pacientes com leucemia linfóide aguda (LLA) sofrem os efeitos adversos do tratamento, o que afeta diretamente a ingestão alimentar, ocasionando alteração no estado nutricional (EN). Medicamentos utilizados em alguns protocolos quimioterápicos, em certas fases do tratamento, podem aumentar o apetite e levar ao ganho de peso e alteração da composição corporal, ou ter o efeito contrário – diminuir o apetite e causar depleção do estado nutricional. Identificar essas alterações ajuda na elaboração de protocolos de acompanhamento nutricional. **Objetivos:** Avaliar o estado nutricional de pacientes com LLA em seguimento ambulatorial, segundo classificação do índice de massa corpórea por idade (IMC/I), da circunferência do braço (CB), da dobra cutânea tricipital (DCT) e da circunferência muscular do braço (CMB). **Material e métodos:** Foram coletados dados de pacientes com LLA em diversas fases de tratamento, que realizaram consulta ambulatorial no período de julho a setembro de 2013 e estavam incluídos em estudo do departamento de Fisioterapia do serviço. A classificação do EN foi realizada de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), utilizando-se como parâmetro o *z score* de IMC/I e a classificação de CB, DCT e CMB segundo Frisancho. **Resultados e Discussão:** Dezesesseis pacientes foram avaliados, dos quais 56% ($n = 9$) eram do sexo masculino. Analisando o subtipo das leucemias, as mais frequentes foram LLA B, com 56%, e LLA pré-B, com 13%. Com relação ao protocolo, 94% ($n = 15$) realizaram o tratamento com o protocolo do Grupo Brasileiro de Tratamento de Leucemia da Infância de 2009 (GBTLI-09), 44% ($n = 7$) estavam na fase de manutenção e 38% ($n = 6$) estavam fora de terapia em um período menor que cinco anos. Com relação à classificação do EN segundo o IMC/I, 63% ($n = 10$) estavam em sobrepeso, e 38% ($n = 6$) em eutrofia. Com relação às circunferências e dobras cutâneas, uma paciente se recusou a realizar as medidas. Avaliando os dados de CB, 44% ($n = 7$) apresentavam EN de sobrepeso, 31% ($n = 5$) eutrofia e 19% ($n = 3$) desnutrição; de DCT, 56% ($n = 9$) eutrofia, 25% ($n = 4$) sobrepeso e 13% ($n = 2$) desnutrição, e de CMB, 50% ($n = 8$) eutrofia, 25% ($n = 4$) sobrepeso e 19% ($n = 3$) desnutrição. Comparando os dados que consideram somente peso com os dados da composição corporal, observamos que o segundo parâmetro indica que há pacientes com depleção muscular e de gordura. Houve também redução da classificação de sobrepeso, o que, muito provavelmente, pode estar relacionado com o uso de corticoide, que acarreta edema e mascara o peso real do paciente. **Conclusão:** Podemos concluir que o peso não deve ser utilizado como único método de avaliação antropométrica nas diversas fases do tratamento. O acompanhamento nutricional deve ser constante, a fim de manter observação sobre o EN do paciente, realizando avaliação física com os diversos métodos antropométricos que se complementam e avaliação da ingestão alimentar, para identificar os hábitos alimentares e intervir visando à melhora dos efeitos adversos do tratamento.

599. CML IN CHILDHOOD, RARE, BUT NOT LESS IMPORTANT: AN EXPERIENCE OF NATIONAL INSTITUTE OF CANCER

Bonecker S^a, Cappelletti PA^a, Bitencourt R^a, Rocha M^b, Thuler LC^c, Dobbin J^d, Moellmann A^d, Zalcberg I^a

^a Laboratório de Biologia Molecular, Centro de Transplante de Medula Óssea (CEMO), Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^b Laboratório de Citogenética, Centro de Transplante de Medula Óssea (CEMO), Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^c Coordenação de Pesquisa Clínica e Incorporação Tecnológica, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^d Serviço de Hematologia, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

Introduction: CML incidence increases with age, being rare in the childhood, accounting for less than 10% of all cases of CML. Imatinib has dramatically reduced the early risk of CML progression, although it does not necessarily cure the disease. Therefore, studies evaluating the impact of this treatment associated with long follow-up periods is essential. **Objective:** This study aimed to evaluate the treatment of patients with CML aged less than 18 years at diagnosis and treated at the National Institute of Cancer. **Methods:** Probabilities of PFS, EFS, and OS were calculated using the Kaplan-Meier method. The definition, methodological and statistic issue were conducted in accordance with LeukemiaNet recommendations. **Results:** Most patients were diagnosed at chronic phase (85.7%), and median age ($n = 21$) at diagnosis was 12 years. The median time from diagnosis to treatment was 2.2 months. When groups treated with INF-alfa and IM as first-line therapy were separated, this time was: 1.53 and 1.45, respectively. There was no significant difference between the two groups. Among the 21 patients, 90.4% had low Sokal risk. Six out of 21 patients (28.6%) start treatment with INF-alfa, while 71.4% used IM as first line therapy. Two out of five patients (13.6%) received only dasatinib and three out of five (14.3%) received dasatinib followed by nilotinib. All patients achieved complete hematological response (CHR) within three months. 80.9% achieved a complete cytogenetic response (CCyR) and a major molecular response (MMR) or more, MR4.0,4.5 at any time. The median time to achieve a CCyR was 11 months, and to achieve a MMR, 12 months or more. If we separate our cohort into patients who achieved the MMR at 12 months in two groups based on BCR-ABL transcript levels at 3 months: $\leq 10\%$ BCR-ABL/ABLIS and $>10\%$ BCR-ABL/ABLIS we did not find any difference between this two groups ($p = 0.16$). Four out of 21 (19%) progressed to a HSCT due to no-response to any ITK, lost of previous response, or unbearable side effects. All patients are still alive; the median follow-up after HSCT is 58 months. Patients were evaluated for the achievement of CCyR or MMR. Disease progression was associated with achievement of CCyR, and events were associated with MMR achievement. Patients who did not achieve a CCyR at any time developed events earlier than the group who achieved CCyR ($p = 0.02$). The same was observed for patients with MMR at any time. Most patients remained in CP, and only two out of 21 (9.5%) progressed to accelerated phase (AP). If we compared the group who start the treatment either with INF-alfa or IM we did not find any statistically significant difference ($p = 0.48$). Eight patients presented unfavorable events (38.09%) during treatment. Again, when comparing INF-alfa and IM as first line therapy, no statistically significant differences were observed ($p = 0.75$). One patient died during this study. **Discussion and Conclusion:** Since there are few reports of CML with patients aged less than 18 months the present results are difficult to compare. We expect that this study will shed light to the future management of pediatric CML patients.

600. ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE EM LACTENTE – RELATO DE CASO

Lima MC^a, Silva DB^{a,b}, Costa TEJ^a, Winneschhofer APFF^a, Schmitz J^a, Costa I^a, Ibagy A^a, Neto DF^a, Lima DAN^a, Teodósio SM^a

^a Hospital Infantil Joana de Gusmão, Florianópolis, SC, Brasil

^b Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brasil

Introdução: A anemia hemolítica autoimune (AHA) refere-se a um grupo de doenças caracterizadas pela diminuição da sobrevivência das hemácias, em consequência da fixação de imunoglobulinas e/ou complemento na superfície da membrana eritrocitária. A incidência estimada é de

0,2:1.000.000 de indivíduos menores de 20 anos de idade. **Objetivo:** Relatar um caso de AHAI em Pediatria e realizar revisão da literatura. **Relato do caso:** G.R., 2 meses e 22 dias de idade, masculino, nascido a termo, parto cesariano, sem intercorrências no período neonatal. Iniciou com icterícia em esclera, evoluindo para o corpo em um período de 24 horas. Apresentava ainda inapetência e sonolência. Mãe negou história infecciosa ou uso de medicamentos prévio ao quadro. Refere vacinação recente com vacina pentavalente, VIP, VORH e vacina pneumocócica 10. Ao exame físico, observou-se icterícia 3+/4 em esclera e pele (zona 5 de Kramer); fígado há cerca de 2-3 cm do rebordo costal direito; ausência de esplenomegalia ou linfonodomegalias palpáveis; auscultação cardíaca sem sopro, e ausência de sufusões hemorrágicas. Os exames laboratoriais ao diagnóstico evidenciaram hemoglobina (Hb) de 7,9 mg/dL, hematócrito de 22,8%, leucócitos 9.050 (3.684 neutrófilos), hematoscopia com poiquilocitose 1+ e esquizócitos 1+, contagem de plaquetas 605.000/mm³; tipagem sanguínea A e fator RhD positivo; Coombs direto positivo; bilirrubina total de 12,1 (direta = 0,2, indireta = 11,9); reticulócitos de 4,8%; urina I normal; TGO = 44 U/L e TGP = 14 U/L; dosagem G6PD normal. A pesquisa hematológica de anticorpos irregulares foi positiva, com presença de alo-anticorpos maternos de especificidade anti-D, não sendo possível excluir a presença de outros anticorpos quentes; Eluato + e Coombs direto + (IgG). Medicado com metilprednisolona 30 mg/kg; porém, como paciente apresentou diminuição progressiva do valor da Hb para 4,5 mg/dL, foi associada imunoglobulina intravenosa na dose de 1 g/kg. Recebeu transfusão de concentrado de hemácias por instabilidade hemodinâmica. A dosagem da Hb foi de 7,4 mg/dL, após transfusão sanguínea. No quarto dia de uso da metilprednisolona, a Hb era de 9,8 mg/dL. O paciente apresentou regressão da hepatomegalia e da icterícia, permanecendo estável do ponto de vista hemodinâmico. Recebeu alta com corticoterapia via oral para seguimento ambulatorial. **Discussão:** A maioria dos pacientes com AHAI apresentam sinais e sintomas resultantes da anemia, sendo que, no caso descrito, os principais sinais foram anemia e icterícia. Nos casos de AHAI primária, os indivíduos são previamente hígidos, não possuem história familiar nem evidência de doença sistêmica de base. A forma mais comum nas crianças envolve autoanticorpos reativos quentes, conduzindo a hemólise extravascular. O diagnóstico baseia-se na detecção do teste de Coombs direto positivo e na hemólise. Os principais diagnósticos diferenciais incluem causas não imunes, como defeitos intrínsecos da membrana dos eritrócitos, manifestação de alguma doença sistêmica e as neoplasias. O tratamento específico de eleição para autoanticorpos reativos quentes é o uso de corticoesteróide, visando a suprimir a produção de autoanticorpos Ig G. A imunoglobulina é utilizada nos casos de hemólise grave, sem resposta ao tratamento inicial. Nos casos refratários, está indicado o uso de terapia imunossupressora. A terapia nesses casos deve ser individualizada, na dependência da resposta hematológica e dos efeitos adversos.

601. NEOPLASIA HEMATODÉRMICA CD56+/CD4+ EM CRIANÇA

Winneschhofer APFF^a, Costa I^a, Silva DB^{a,b}, Costa TEB^a, Vainchenker M^b, Ching LI^b, Schmitz J^a, Neto DF^a, Ibagy A^a, Lima MC^a

^a Hospital Infantil Joana de Gusmão, Florianópolis, SC, Brasil

^b Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brasil

Introdução: A neoplasia hematodérmica com CD4+, CD56+, com fenótipo de célula dendrítica plasmocitoide, é neoplasia rara e agressiva, atualmente reconhecida pela classificação WHO/EORTC. Normalmente, afeta adultos e idosos, sendo poucos os casos descritos em crianças. **Objetivo:** Relato de caso em criança de neoplasia hematodérmica de células dendríticas plasmocitoides, com comprometimento de medula óssea, e revisão de literatura. **Relato de caso:** Menino, 7 anos, com história de aumento gradativo de lesão de pele em deltoide esquerdo há seis meses. Ao exame físico, placa vinhosa extensa em região lateral do braço esquerdo, e manchas menores em couro cabeludo com mesma coloração. Demais aparelhos sem particularidades. Submetido a três biópsias da lesão em deltoide, com laudo de revisão de neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas com CD4+, CD56+. A biópsia de medula óssea revelava < 5% de células CD56+; citometria de fluxo com 1% de células com fenótipo alterado semelhantes ao da lesão original. Em 29 de abril de 2011, iniciou tratamento com protocolo ALLIC- BFM2002, com resolução completa das lesões de pele. Neste momento, apresentava doença residual em medula óssea (DRM) 0,1% com fenótipo alterado. Desde o diagnóstico, manteve-se em busca de doador de medula óssea. Em novembro

de 2012, quatro meses após início da manutenção, apresentou recidiva testicular isolada, sendo DRM de MO de 0,04% de células dendríticas. Foi reintuzido com corticoide, daunorrubicina, vincristina e asparaginase, apresentando hiperglicemia secundária, com necessidade de insulina. Submetido à orquiectomia bilateral durante a indução, com DRM de MO ao final da reindução de 0,02%. Visto que não havia doador identificado, seguiu com protocolo ALL-rez BFM 2002 em 27 de maio de 2013, sem intercorrências graves, exceto mantendo hiperglicemia, com necessidade de insulina. Em 30 de janeiro de 2014, submetido a TMO não aparentado (HLA 10x10, com TBI + Cy + ATG e profilaxia com CSA e MTX). Em 10 de maio de 2014 (D+100 do TMO), ocorreu recidiva medular, com 7% de células dendríticas. Foi discutido em conjunto com as equipes de Oncologia e Transplante, optando-se por tratamento paliativo por conta da refratariedade da doença apresentada. Paciente evoluiu para óbito em 2 de junho de 2014 (D+123 pós-TMO; três anos e dois meses do primeiro diagnóstico). **Discussão:** A neoplasia de células dendríticas é de difícil diagnóstico, necessitando de painel de imuno-histoquímica completo e exclusão de doenças cutâneas similares. O diagnóstico implica mau prognóstico e necessidade de tratamento agressivo, com altas doses de quimioterapia sistêmica. A eleição do tratamento se baseia na má evolução natural da doença e na boa resposta ao tratamento com protocolos de leucemia em crianças com células blásticas de similar ou idêntico imunofenótipo.

602. SÍNDROME HIPEREOSINOFÍLICA EM CRIANÇA – RELATO DE CASO

Neto DF^a, Silva DB^{a,b}, Lima MC^a, Teodósio SM^a, Winneschhofer APFF^a, Costa TEJ^a, Costa I^a, Schmitz J^a, Lima DAN^a, Ibagy A^a

^a Hospital Infantil Joana de Gusmão, Florianópolis, SC, Brasil

^b Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brasil

Introdução: A síndrome hiper IgE é uma rara condição de imunodeficiência primária, caracterizada por abscessos cutâneos recorrentes, pneumonias de repetição, dermatite atópica, níveis elevados de IgE e eosinofilia. **Objetivo:** Relatar o caso de síndrome hiper IgE em um escolar e realizar revisão da literatura. **Relato de caso:** A.I.J., 6 anos, masculino, apresentando dermatite atópica, pneumonias de repetição (sem pneumatocele), infecções cutâneas de repetição e molusco contagioso em períneo. Ao exame físico, não apresentava alterações faciais, ósseas ou dentárias. Nos exames laboratoriais, apresentava eosinofilia (número absoluto de 1.200) e IgE de 16.000 UI/mL, sendo feito diagnóstico de síndrome hiper IgE, forma autossômica recessiva. Atualmente, o paciente mantém-se clinicamente bem, em uso de sulfametoxazol + trimetropina profilática, sem novos quadros de infecções graves. Está em acompanhamento ambulatorial com a Hematologia e a Dermatologia (dermatite atópica). **Discussão:** Na síndrome hipereosinofílica, são descritas duas formas distintas. A forma clássica (autossômica dominante) está associada à alteração do gene STAT3 em 60% dos casos e é caracterizada pela presença de alterações faciais, ósseas e dentárias, fraturas patológicas e hiperextensibilidade. A forma autossômica recessiva está associada, em 75% dos casos, a mutações no gene DOCK8, sendo caracterizada por maior suscetibilidade a infecções virais (molusco contagioso/herpes/HPV) e pela ausência de alterações faciais, ósseas e dentárias identificadas na forma clássica.

603. PANCITOPENIA COM FIBROSE MEDULAR SEVERA COMO MANIFESTAÇÃO CLÍNICA INICIAL DE LINFOMA NÃO HODGKIN EM ADOLESCENTE – RELATO DE CASO

Ribeiro FS^a, Moura PG^a, Magalhaes VRL^b, Werneck FA^a, Carvalho PMM^a, Campos VML^a

^a Hospital da Criança, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^b Laboratório Branne & Lapac, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: A MF secundária à doença linfoproliferativa (DLP) é rara. Há fibrose associada à proliferação linfóide anormal, que substitui a hematopoiese. É mais associada à tricoleucemia e ao mieloma múltiplo. Relatamos caso de adolescente com pancitopenia, hemograma leucoeritoblástico e hepatoesplenomegalia. Laudo inicial da BMO: osteoesclerose. Investigação mostrou que linfoma não Hodgkin (LNH) era a doença primária. **Caso:** Paciente de 17 anos, masculino, pardo, natural do RJ, transferido para o Hospital da Criança (HC) para investigar quadro de pancitopenia e visceromegalias. Início cerca de quatro meses antes: palidez, dor óssea, febre esporádica não aferida e aumento do volume abdominal. Perda ponderal de cerca de 10 kg. Quadro de epistaxe de monta

leveu-o a atendimento médico de emergência, sendo internado. No hospital de origem, foi transfundido várias vezes, com mau aproveitamento. À internação no HC: mau estado geral, **performance status** 30% – Karnofsky. Fígado e baço alcançando as respectivas fossas ilíacas e próximos à cicatriz umbilical. Nenhuma adenomegalia. Petéquias difusas pelo tegumento. Referia dor articular em joelhos e tornozelos. Exames: Hb 5,5 g/dL, Ht 16,4%, leucometria 1.900/mm³ e plaquetas 33.000/mm³. Hematoscopia: raros leucócitos, sem desvio escalonado. Vários eritroblastos. Policromasia. Não havia hemácias em lágrima. Plaquetopenia acentuada. LDH 887 U/L. Ácido úrico: 5 mg%. Função renal normal. Provas de função hepática sem alterações significativas. Coombs direto: negativo. Tomografia computadorizada (TC) de abdome e coluna (hospital de origem): hepatoesplenomegalia. Alguns ossos com textura heterogênea, às custas de pequenas imagens radiolúcidas acometendo a coluna dorsal, lombar, sacro íleo e ísquio bilateralmente, com diminutos focos escleróticos associados. Linfonodos inguinais de dimensões limítrofes. TC de tórax: ausência de linfonodomegalias mediastinais. Aspirado de medula (ASPMO); aspirado seco. 1ª BMO: inadequada para diagnóstico; 2ª BMO: tecido cartilaginoso e medula óssea mostrando trabéculas espessadas, com hiperplasia osteoblástica. Fibrose e aumento da trama reticulínica. Raras células hematopoieticas. Conclusão: sugere osteoesclerose. Pesquisa das mutações JAK2V617F e BCR/ABL por PCR: negativa. Pesquisa de doenças autoimunes: negativa. Evoluiu com grande necessidade transfusional, febre sem foco, piora das dores articulares e epistaxes de vulto. Aumento progressivo da LDH. Procedeu-se a nova avaliação. Hematoscopia: raras células grandes, cromatina frouxa, algumas com nucléolo, sugerindo células de origem linfóide. Eritroblastos. ASPMO: extremamente hipocelular, raras células com aspecto semelhante àquelas do sangue. 3ª BMO: medula óssea com trabéculas espessadas, hiperplasia osteoblástica. Espaços das lojetas difusamente infiltrados por células de porte grande com núcleos claros, redondos ou ovais. Conclusão: infiltração neoplásica. Osteoesclerose. Imunoistoquímica: LNH B de alto grau de malignidade (CD79: positivo, CD10: positivo, TdT: negativo, Bcl6: negativo, Ki 67: 60%). Iniciado tratamento com o protocolo BFM LNH-B. Completa regressão das visceromegalias e normalização do hemograma após o 1º bloco. Apresentou, ao início do bloco, quadro laboratorial de lise tumoral aguda, com resposta ao tratamento clínico. Ainda em quimioterapia, sem evidências de doença.

604. SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICA SECUNDÁRIA A NEUROBLASTOMA EM LACTENTE – RELATO DE CASO

Nery J, Rodrigues AM, Trennepohl J, Carmo DS, Peixoto CAM, Lichtvan LCL, Silva FANE, Pianovski MAD

Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brasil

Introdução: Neuroblastoma (Nb) é o tumor maligno intra-abdominal mais comum em crianças; a maioria já apresenta metástases ao diagnóstico, sendo fígado, ossos, pele e medula óssea as estruturas mais envolvidas. Síndrome hemofagocítica (SHF) é caracterizada por ativação desordenada de macrófagos e linfócitos T, de etiologia genética ou associada a infecções, neoplasias, imunodeficiências, doenças autoimunes ou tratamento quimioterápico. SHF desencadeia liberação excessiva de citocinas e demais fatores secundários, que levam a fagocitose de células sanguíneas, hiperferritinemia, hipertrigliceridemia, além de manifestações sistêmicas. A associação entre SHF e Nb é pouco descrita na literatura. **Descrição:** N.S.G., 1 ano e 2 meses, feminina, distensão abdominal há um mês. Evoluiu com dispneia e mal estar geral. Ao exame físico: hipocorada, febril, murmúrio vesicular reduzido em hemitórax direito, massa no hipocôndrio esquerdo de consistência endurecida, que ultrapassava a linha média, com limites indefinidos. A ultrassonografia (US) de abdome revelou duas massas sólidas, hipocogênicas e heterogêneas, sendo uma localizada medialmente ao terço superior do rim direito, medindo 5 x 3,3 cm, e a outra em continuidade ao polo superior do rim esquerdo, medindo 5,2 x 4,2 cm. Tomografias computadorizadas (TC) de tórax e abdome mostraram volumosa massa no mediastino posterior com extensão abdominal e envolvimento do hilo pulmonar direito. Pesquisa de EBV negativa. Como a paciente apresentou insuficiência respiratória grave, foi iniciado esquema quimioterápico, em caráter de emergência, com doxorubicina (30 mg/m²/dia) e vincristina (1 mg/m²/dia). Após estabilização clínica, foi realizada biópsia da massa abdominal: neoplasia maligna indiferenciada. Imunoistoquímica positiva para BCL-2, MYO-D1 e cromogranina A, e negativa para vimentina, CD99, CD20, CD3, LCA e desmina, compatível com Nb. Realizado protocolo quimioterápico com

ciclofosfamida (150 mg/m²) e vincristina (1,5 mg/m²). Com quatro dias de tratamento, a paciente apresentou aumento da ferritina, no valor máximo de 10.040 ng/mL, hipofibrinogenemia (141,5 mg/dL) e hipertrigliceridemia (283 mg/dL), sem resposta tumoral. Aspirado de medula óssea identificou hemofagocitose. Houve piora clínica, síndrome de baixo débito, evoluindo com falência gradual de múltiplos órgãos e óbito. **Discussão:** Os agentes quimioterápicos podem deflagrar a SHF em consequência da maciça destruição tecidual. A SHF secundária a neoplasia em crianças é principalmente associada aos linfomas, mas também foi descrita em leucemias agudas, síndromes mielodisplásicas, histiocitose de células de Langerhans e sarcomas. Acredita-se que as células malignas secretem citocinas inflamatórias (fator de necrose tumoral alfa, interleucina-6) que desregulam o sistema imunológico. A SHF possui alta taxa de mortalidade, com sobrevida de aproximadamente dois meses sem tratamento. Quando associada à neoplasia, a mortalidade pela SHF pode atingir índice de 50%. **Conclusão:** Associação entre Nb e SHF pode representar prognóstico reservado, e o tratamento específico para a neoplasia pode não ser suficiente para controlar a SHF.

605. SÍNDROME DE BERNARD-SOULIER: RELATO DE ACOMPANHAMENTO E TRATAMENTO DE UMA PACIENTE

Machado ES, Caleffi MF, Calminatti D

Universidade do Oeste de Santa Catarina (UNOESC), Joinville, SC, Brasil

A síndrome de Bernard-Soulier (SBS) é uma desordem genética autossômica recessiva, que foi descrita pela primeira vez em 1948. Há aproximadamente 100 casos descritos, com uma prevalência menor que um caso para cada 1.000.000. Entretanto, estima-se que essa prevalência seja um pouco maior, graças à falta de diagnósticos e de publicação. A SBS é caracterizada por plaquetopenia, plaquetas gigantes e aumento do tempo de sangramento. Apresenta-se clinicamente por epistaxe, sangramentos extensos espontâneos ou após traumas, e pela presença de equimoses e petéquias. Esses sintomas são decorrentes da falha do complexo de glicoproteínas (GP) Ib-IX-V, característica principal da doença, que, quando normal, realiza a ligação da plaqueta com o fator von Willebrand, dando início à coagulação. Como doença de base genética, não há tratamento curativo para esta síndrome. O tratamento consiste em orientações e controle dos sangramentos, feito por medidas alternativas ou transfusão de plaquetas. Os tratamentos alternativos envolvem medidas de compressão local e antifibrinolíticos. A transfusão de concentrado de plaquetas deve ser altamente seletiva e com intervalo de tempo considerável entre as transfusões. Essa restrição ocorre pelo fato de que múltiplas transfusões têm risco aumentado de aloimunização contra o antígeno HLA e GP da membrana, reação alérgica e reação hemolítica transfusional, transmissão de doenças infecciosas e imunização contra o grupo Rh em pacientes Rh negativos. Nosso trabalho descreve o acompanhamento de uma paciente de 11 anos que procurou o serviço de Hematologia já com o diagnóstico de SBS. Seu quadro clínico inicial foi com 45 dias de vida, tendo recebido diagnóstico de púrpura trombocitopênica idiopática e sendo encaminhada a centro de referência por falha na resposta ao tratamento. Após ser diagnosticada com SBS, a história familiar revelou uma irmã de 6 anos com sangramentos extensos pós traumas e procedimentos odontológicos, sem acompanhamento médico, que também recebeu o diagnóstico de SBS. Nenhum outro irmão é portador da síndrome, e não há casamento consanguíneo entre os pais. Ambas apresentavam no hemograma trombocitopenia, com a descrição morfológica de macroplaquetas. A contagem de plaquetas foi confirmada por contagem em câmara de Neubauer. O tempo de sangramento era variável. As pacientes possuem orientações gerais sobre sua doença, instrução para o uso de antifibrinolítico e transfusão de plaquetas com indicação restrita. Além de acompanhamento hematológico, tiveram avaliação de ginecologista e de odontólogo especializado em doenças hematológicas. Nenhuma das pacientes apresentou quadros de hemorragia severa. A raridade desta patologia e a dificuldade de reconhecimento tornam-na subdiagnosticada e, por conseguinte, pouco documentada. Este subdiagnóstico não prejudica apenas o aspecto da ciência, mas principalmente a conduta tomada frente ao quadro clínico, podendo ocasionar tratamentos inadequados. Relatar casos raros como este proporciona que mais profissionais da saúde tenham acesso ao conhecimento desta doença, trazendo maior facilidade futura no diagnóstico e corroborando para que mais estudos sejam feitos, podendo elucidar aspectos fisiopatológicos com o objetivo de aprimorar tratamentos. Consequentemente, haverá repercus-

são direta na qualidade de vida de todos os pacientes portadores desta síndrome.

606. HISTIOCILOSE SINUSAL E HIPERFERRITINEMIA – RELATO DE CASO

Busetti AE, Rodrigues AM, Trennepohl J, Carmo DS, Lichtvan LCL, Pianovski MAD

Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brasil

Introdução: A histiocitose sinusal (HS) cursa com linfonodomegalia volumosa, bilateral e indolor, podendo estar associada a febre, sudorese noturna e perda de peso. É comum o acometimento das cadeias linfonodais axilar, inguinal, mediastinal e retroperitoneal. Quarenta e três por cento dos casos podem envolver sítios extranodais, como a pele. Ocorre em qualquer idade, sendo mais comum em crianças e adultos jovens, masculinos e negros. Em alguns casos, há associação com herpesvírus 6 e vírus Epstein-Barr. **Descrição:** L.H.F., 8 anos e 6 meses, branco, linfonodomegalias cervicais e axilares. Após quatro meses, evoluiu com aumento de linfonodo axilar à direita, febre em dias alternados, astenia, dor articular e perda de 10 kg em quatro meses. História mórbida pregressa: lesões de pele tratadas como alergia. Ao exame físico: linfonodos coalescentes nas cadeias cervical anterior e posterior bilateralmente, região supraclavicular, cervical baixa e submandibular bilateral. Linfonodos coalescentes em cadeia inguinal bilateral, os maiores com 1 cm de diâmetro, sem sinais patológicos. Hepatoesplenomegalia. Pele sem lesões. A tomografia computadorizada (TC) de tórax, abdome e pelve demonstrou esplenomegalia discreta e linfonodos limitrofos em número maior na cadeia para-aórtica, discretamente aumentados na cadeia retroperitoneal, na cadeia ilíaca externa no limite superior da normalidade (15 mm), e aumentados na cadeia axilar com até cm. Aspirado de MO e biópsia: sem alterações. Ferritinemia seriada a cada 15 dias: 8.669,76 ng/mL; 4.551,18 ng/mL; 16.961,05 ng/mL; 43.331,90 ng/mL; 17.146,84 ng/mL; 70.281,00 ng/mL; 62.560,00 ng/mL. Exame anatomopatológico cervical (AP): linfonodo com hiperplasia linfo-reticular. AP de linfonodos axilares esquerdos: linfonodite crônica hiperplásica, sugestiva de linfonodopatia dermatopática. Imunoistoquímica positiva para: CD3, CD10, CD15, CD20, CD68, CD30, BCL-2, S100 e Ki-67, e negativa para ciclina D1, condizente com hiperplasia de zona T e histiocitose sinusal. Iniciado tratamento com prednisona em baixa dose, obtendo-se boa resposta clínica e diminuição progressiva da hiperferritinemia em dois meses. **Discussão:** O curso da doença ocorre por três a nove meses, e geralmente tem resolução espontânea. Pode ser feito seguimento clínico de casos com manifestações leves. Pacientes com sintomas sistêmicos ou aumento importante dos linfonodos podem ser tratados com baixas doses de prednisona a curto prazo. Quando há compressão de órgão vitais, há indicação de tratamento cirúrgico e altas doses de corticoterapia. A radioterapia pode ser necessária nos casos refratários. Cerca de 7% dos pacientes com linfadenopatia maciça podem ter desfecho fatal, em especial os imunodeprimidos¹. **Conclusão:** A HS deve ser considerada no diagnóstico diferencial de linfonodomegalias, cursar com hiperferritinemia significativa e responder clinicamente à corticoterapia.

607. LMA ASSOCIADA À SÍNDROME DE DOWN MIMETIZANDO QUADRO DE PANMIELOSE AGUDA COM MIELOFIBROSE

Lee IC^a, Costa I^b, Marcondes L^a, Costa A^a, Pereira AA^a, Santana VB^a, Vainchenker M^c

^a Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brasil

^b Hospital Infantil Joana de Gusmão, Florianópolis, SC, Brasil

^c Centro de Pesquisas Oncológicas (CEPON), Florianópolis, SC, Brasil

Introdução: A panmielose aguda com mielofibrose (PMAF) é uma forma rara e agressiva de leucemia, que corresponde a 1-2% das leucemias mieloides agudas, sendo rara em crianças. Os critérios diagnósticos incluem panmielose e fibrose medular significativa, com pancitopenia periférica. Entre os portadores de síndrome de Down, há incidência aumentada de 50 vezes para a ocorrência de leucemia aguda nos primeiros cinco anos de vida. Nas formas pré-leucemia, que podem levar meses sem haver significativamente aumento de blastos periféricos, pode criar dificuldades diagnósticas quando cursa com fibrose medular e mimetizar um quadro de PMAF. **Caso clínico:** G.M.D.S., 2 anos, sexo masculino, portador de síndrome de Down. Encaminhado a serviço terciário por pancitopenia e derrame

articular (três articulações), com alterações ósseas suspeitas para infiltração neoplásica. Realizados dois mielogramas e uma biópsia, com dificuldade de identificação das células blasticas na marcação imuno-histoquímica em virtude da intensa fibrose e necrose óssea. A imunofenotipagem dos mielogramas evidenciava, respectivamente, 0,7% e 9,5% de blastos de linhagem mieloide com fenótipo alterado. Somente por meio da biópsia cirúrgica a céu aberto foi evidenciada área de infiltração por leucose aguda (blastos CD34+, CD31-, CD10, CD117+, CD15-, CD56-, CD45+, TDT-), com intensa reação osteoesclerótica. O paciente recebeu tratamento quimioterápico preconizado e encontra-se em remissão. **Discussão:** O caso apresentou extrema dificuldade diagnóstica, primeiramente pelas características de fibrose extensa da medula óssea para adequada amostragem da leucose. Entre os diagnósticos diferenciais, estão a leucemia megacarioblástica aguda com mielofibrose, a leucemia mieloide aguda relacionada com mielodisplasia e mielofibrose, e ainda as síndromes mielodisplásicas associadas a mielofibrose. A morfologia eritrocitária normal e ausência de esplenomegalia ajudam a diferenciar a PMAF da mielofibrose primária; a positividade para CD34 e expressão pouco frequente de antígenos megacariocíticos fazem a distinção com a leucemia megacarioblástica aguda, e o curso agudo pode auxiliar na diferenciação entre a PMAF e as síndromes mielodisplásicas. O quadro de panmielose aguda com mielofibrose pode ter curso clínico agressivo e, por esse motivo, deve ser reconhecida prontamente, possibilitando tratamento precoce, ainda que as características próprias da doença dificultem a obtenção de espécimes para análise histopatológica e imuno-histoquímica.

608. DOPPLER TRANSCRANIANO NA DOENÇA FALCIFORME: QUAL O VALOR DE REFERÊNCIA PARA CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM GENÓTIPO SC?

Vieira C^a, Oliveira CNC^b, Figueredo L^b, Burak C^a, Lyra IM^a, Goncalves M^c

^a Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES), Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA, Brasil

^b Universidade Salvador (UNIFACS), Salvador, BA, Brasil

^c Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz (CPqGM), Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Salvador, BA, Brasil

Introdução: A doença falciforme (DF) representa um grupo de anemias hemolíticas que tem como característica comum a presença da hemoglobina S. A anemia falciforme (genótipo SS) é a mais prevalente no Brasil, com estimativa de 25 a 30 mil indivíduos no País. Outros genótipos que fazem parte do grupo de DF são SC, S beta⁺ talassemia e S beta⁰ talassemia, e SD. O acidente vascular encefálico (AVE) representa uma das complicações mais graves da DF, com incidência aproximada de 0,61/100 pacientes/ano em indivíduos com genótipo SS, e 0,17/100 pacientes/ano em indivíduos com genótipo SC. A prevenção primária do AVE, com identificação da população de risco por meio da realização do **doppler** transcraniano (DTC), tem obtido sucesso nos últimos 10 anos; contudo, os valores de referência deste exame foram obtidos a partir de estudos com pacientes SS e S beta talassemia. Não há estudos sobre o risco de AVE e velocidade de fluxo por meio do DTC para pacientes com genótipo SC. O objetivo deste estudo foi comparar as velocidades de fluxo cerebral entre os diferentes genótipos de doença falciforme. **Metodologia:** Estudo transversal, realizado no Ambulatório de **Doppler** Transcraniano do Hospital Universitário Professor Edgard Santos (Universidade Federal da Bahia) entre maio de 2010 e abril de 2014. O DTC foi realizado por um único observador, com aparelho EzDop, sonda de 2Mhz, sendo avaliadas por meio da janela transtemporal as velocidades médias máximas nas artérias cerebrais médias, carótidas internas distais e cerebrais anteriores. Velocidades menores que 170 cm/s foram consideradas normais, velocidades ≥ 170 cm/s e menores que 200 cm/s foram consideradas condicionais, e velocidades ≥ 200 cm foram consideradas anormais. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Universitário Professor Edgard Santos. **Resultados:** Durante o período do estudo, foram realizados 2.355 exames em indivíduos entre 2 e 18 anos, sendo 53,6% do gênero masculino, e média de idade de $7,1 \pm 4,1$ anos. Quanto ao genótipo, 1.627 (69%) eram SS, 612 (26%) eram SC, 101 (4,3%) eram S beta talassemia e 15 (0,6%) eram SD. O **doppler** transcraniano foi anormal (≥ 200 cm) em 7,7% nos pacientes SS, 6,4% nos S beta talassemia, 1,1% nos SC e 6,6% nos SD. Houve diferença estatística ($p < 0,001$) na comparação das médias das velocidades médias máximas nos indivíduos com genótipo SS ($133,06 \pm 34,96$ cm/s) ou S beta talassemia ($120,18 \pm 32,01$ cm/s) em comparação aos indivíduos com genótipo SC ($101,97 \pm 20,79$ cm/s). **Discussão e conclusão:** Considerando os critérios de normalidade, velocidades médias máximas

de 143,5 cm/s representam o limite superior de dois desvios padrões para indivíduos com genótipo SC. Para aquele com genótipo SS, este valor foi de 202,98 cm/s. O desenho do estudo não permite a determinação de valor de risco para os pacientes SC, mas os resultados sugerem que os valores de referência do DTC para indivíduos SS não devem ser utilizados para pacientes com hemoglobinopatia SC. Faz-se necessária a realização de estudos longitudinais e multicêntricos para determinação dos valores de referência das velocidades médias máximas do DTC nos pacientes com SC.

609. TROMBOCITEMIA ESSENCIAL – RELATO DE CASO DE CRIANÇA ATENDIDA NO HMCP/PUC-CAMPINAS

Mercadante LM, Magri FDP, Silva LF, Khater B, Breda CO, Ferreira NM, Giglio NC, Santos IE

Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas), Campinas, SP, Brasil

Introdução: A trombocitose essencial (TE) é uma doença que se enquadra dentro das síndromes mieloproliferativas (SMP) e caracteriza-se por uma hiperproliferação de megacariócitos, levando a uma trombocitose periférica persistente. A TE é rara em crianças, sendo o diagnóstico realizado mais comumente na segunda década de vida. A doença possui curso insidioso, e a maioria dos pacientes é assintomática. Sintomas vasomotores e esplenomegalia podem ocorrer, com eventuais episódios de complicações. As principais causas de morbimortalidade incluem fenômenos trombóticos como trombose venosa profunda e embolia pulmonar. **Relato de caso:** T.T.S., masculino, 8 anos, é admitido no Ambulatório de Hematologia do HMCP - PUC Campinas com quadro de plaquetose, achado de exame em Unidade Básica de Saúde, assintomático. Não havia alterações no exame físico ou antecedentes significativos. Foram solicitados hemogramas mensais, que evidenciaram contagem de plaquetas entre 426.000/mm³ e 1.576.000/mm³. Foi realizada também biópsia de medula óssea, que evidenciou medula óssea hiperplásica globalmente em grau moderado e série megacariocítica intensamente aumentada, com moderadas atipias. Foi então confirmado o diagnóstico de TE e iniciado o tratamento com hidroxiureia associada a AAS infantil. Novos hemogramas realizados durante o tratamento evidenciaram queda das plaquetas para 383.000/mm³ após quatro meses, caracterizando boa resposta ao tratamento, que foi mantido por um ano. Durante esse período, foi observado decréscimo progressivo nos níveis de hemoglobina do paciente, sendo necessário ajuste da dose, de forma a evitar uma anemia medicamentosa secundária. No segundo ano de tratamento, os níveis plaquetários mantiveram-se estáveis, sendo suspensa a medicação. Atualmente, realiza acompanhamento anual no ambulatório de oncologia, sem alterações laboratoriais ou clínicas. **Discussão:** O paciente do caso relatado possui perfil compatível com o descrito na literatura, já que apresentou-se em nosso serviço assintomático, com achado acidental de plaquetose; difere, no entanto, a idade da ocasião do diagnóstico (8 anos), sendo mais prevalente na segunda década de vida. O tratamento iniciou-se com hidroxiureia, que comprovou sua eficácia. As reações adversas descritas em crianças incluem o surgimento de mielotoxicidade, e, no caso relatado, o paciente apresentou níveis de hemoglobina chegando a 9,2 g/dL, tendo sido necessário ajuste na dose de acordo com os níveis hematimétricos. O paciente demonstrou boa resposta, reestabilizando a hemoglobina sérica sem afetar a contagem de plaquetas. É descrita taxa de malignização da TE, independentemente do tratamento, com a hipótese de se tratar de um processo natural da doença. Após dois anos de tratamento com hidroxiureia, houve estabilização, e foi possível a suspensão da medicação; atualmente, é realizado apenas acompanhamento ambulatorial anual, de forma a monitorizar e possibilitar um diagnóstico precoce de uma possível neoplasia hematológica. **Conclusão:** O achado acidental de plaquetose merece uma investigação mais específica por especialista hematologista, em virtude de suas possíveis complicações sistêmicas graves, bem como acompanhamento posterior, minimizando os riscos de malignidade.

610. NEUTROPENIA CÍCLICA – RELATO DE CASO DE CRIANÇA ATENDIDA NO HMCP/PUC-CAMPINAS

Mercadante LM, Soares DJM, Silva LF, Khater B, Breda CO

Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas), Campinas, SP, Brasil

Introdução: A neutropenia cíclica (NC) é uma doença hematológica rara, autossômica dominante, caracterizada por alteração da hematopoiese

que cursa com oscilação do número de granulócitos em uma periodicidade de aproximadamente 21 dias, com contagem inferior a 500 neutrófilos/ μ L, associada a episódios recorrentes de lesões aftosas orais, febre, mal-estar e infecções de pele. Para o diagnóstico, recomenda-se a realização de leucogramas seriados durante seis semanas. A terapêutica inclui o uso de corticoides sistêmicos e orais, além do fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF). **Relato de caso:** L.G.S.F., 1 ano e 8 meses, vem ao nosso serviço com quadro de febre de 39°C há quatro dias, associada a coriza e um episódio de perda da consciência com hipotonia, sialorreia e desvio ocular. Exame físico sem alterações importantes. A mãe relata que a criança apresentou quadros febris mensalmente até 1 ano de vida, sem outras manifestações. Foi realizado hemograma, que evidenciou leucocitopenia (7.790/mm³ com 1.332 segmentados/mm³). A paciente teve então diagnóstico de neutropenia febril e foi internada em isolamento, com sintomáticos e antibioticoterapia. Após a alta, foi encaminhada para seguimento no ambulatório de Hematologia, onde foi colhido mielograma, que evidenciou espículas cheias, com séries bem representadas. Foi então orientada a coleta de hemogramas seriados a cada três dias, e resultados mostraram valores decrescentes de neutrófilos em 14 dias (valor mínimo 304/mm³) e ascendentes, em seguida, por mais 18 dias (valor máximo 3.779/mm³). Foi então realizado diagnóstico de NC e optou-se por seguimento e observação clínica. A família foi orientada a procurar o serviço se houvesse a ocorrência de febre, para realização de hemograma, localização de possível foco infeccioso e antibioticoterapia, se constatada a neutropenia. Além disso, ressaltou-se o cuidado com a vacinação, e foram solicitados hemogramas seriados dos pais e do irmão em busca de uma herança familiar, a qual não foi encontrada. A paciente, apesar de ter apresentado poucos quadros febris subsequentes, foi considerada estável, e atualmente é acompanhada no ambulatório de Pediatria Geral do HMCP/PUC-Campinas, sem mais exacerbações da doença. **Discussão:** O tratamento da neutropenia até hoje é questão que permanece controversa. A terapêutica inicial inclui o uso de corticoides sistêmicos e orais. O tratamento da NC com o G-CSF promove a proliferação de granulócitos, melhorando a contagem de neutrófilos. No entanto, no caso descrito, por conta da apresentação clínica com manifestações sistêmicas leves, optou-se pela observação clínica, sendo que as drogas utilizadas têm indicação principalmente em quadros mais graves. Nestes casos, há evolução rápida para sepse, e a gravidade das infecções pode afetar o crescimento estatural, determinando uma baixa estatura crônica nos acometidos. Também é descrita maior taxa de malignização em casos graves, enquanto na neutropenia cíclica esta ocorrência é rara. **Conclusão:** O caso demonstra que existe a possibilidade, nos casos de NC com manifestações clínicas leves, de conduta expectante. A observação clínica permite evitar possíveis efeitos adversos do tratamento medicamentoso, como hepatoesplenomegalia, vasculites, glomerulonefrite e evolução para malignidade no caso do G-CSF, além de aumento na pressão arterial e glicose sanguínea, osteoporose e síndrome de Cushing em consequência da corticoterapia.

611. MOLECULAR ALTERATIONS IN ACUTE MYELOID LEUKEMIA IN BRAZILIAN CHILDREN

Andrade FG^a, Mendona EM^a, Bueno FVDS^a, Arancibia AM^b, Neves GR^c, Magalhães IMQ^d, Brito NP^e, Fonseca TCC^f, Salles TJM^g, Pombo-de-Oliveira MS^h

^a Programa de Hematologia Oncologia Pediátrica, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^b Hospital Amaral Carvalho, Jaú, SP, Brazil

^c Hospital Sarina Rolim Caracante, Sorocaba, SP, Brazil

^d Núcleo de Oncologia e Hematologia Pediátrica, Hospital de Apoio, Brasília, DF, Brazil

^e Hospital Aristides Maltez Geral, Salvador, BA, Brazil

^f Santa Casa de Misericórdia de Itabuna, Itabuna, BA, Brazil

^g Centro de Onco-hematologia Pediátrica, Universidade de Pernambuco (UPE), Recife, PE, Brazil

Background: Acute myeloid leukemia (AML) has long been recognized for its biological heterogeneity, as well as the diversity of genetic and epigenetic modifications. The broad range of abnormalities across different subtypes is important to stratify AML cases into different prognostic groups and choose an appropriate therapy of the disease. A series of 379 pediatric samples (< 19 years) from 2000-2013, collected at different Brazilian centers, was evaluated prior to any treatment, to evaluate the prevalence of the main genetic alterations in Brazilian childhood AML cases. The majority of

them were treated with BFM-AML2004. **Methods:** RNA and DNA were extracted from bone marrow samples of pediatric patients with *de novo* AML. *KRAS*, *c-KIT*, and *FLT3* mutations were detected by direct sequencing or restriction fragment length polymorphism; the fusion genes *RUNX1-RUNX1T1*, *CBFb-MYH11*, *PML-RAR α*, and *MLL* rearrangements (*MLL-r*) were analyzed by FISH and/or RT-PCR. **Results:** AML with myeloid-monocytic maturations (33.1%) were the most frequent subtypes observed among children aged ≤ 2 years and acute promyelocytic leukemia (around 30%) among children and adolescents (2-18 years). Thirty-four out of 79 cases were re-classified according to the chromosomal abnormalities found, and 23.0% of cases remained unclassified according to the WHO classification. Fusion transcripts were found in 48.3% of AML patients, whereas *KRAS*, *c-KIT*, or *FLT3* mutations were observed in 37.2% of children. The investigated genetic alterations were differently distributed among children aged ≤ 2 years, 2-10 years, and 10-18 years. *MLL-r* and *KRAS* mutations were predominant among younger children (≤ 2 years); *RUNX1-RUNX1T1* and *FLT3* mutations were more frequent in those aged 10-18 years. *MLL*T3 (28%) was the most frequent partner gene of *MLL*, followed by *AFF1* (18%). *In tandem* duplication of *FLT3* was more frequent than punctual mutation of the tyrosine kinase domain (70 vs. 30%, respectively). *c-KIT* mutation was found to be a rare abnormality among children (2.3%). *KRAS* mutation was found in 11.8% of total cases, with no differences in this frequency among different age groups. In general, *KRAS* and *FLT3* mutations were associated with the presence of one chromosomal abnormality. Moreover, a non-random association was observed among these alterations, i.e., *KRAS* mutations were predominant in *MLL-r* and *CBFb-MYH11* cases; *FLT3* mutations were more frequent in *RUNX1-RUNX1T1* and *PML-RARα* subtypes. Differences in survival rates between groups molecular groups were not statistically significant. Patients with APL were excluded from the overall survival analysis. **Conclusion:** As the recommendations from WHO experts, the molecular-cytogenetics screening are important for childhood AML and contribute to growing knowledge on different frequencies of the mutations in Brazilian AMLs. The identification of these genetic subgroups can prompt the improvement of molecular-epidemiology, risk stratification, and etiopathology of AML worldwide.

612. TRIAGEM NEONATAL PARA HEMOGLOBINOPATIAS: RESULTADOS EM TRÊS ANOS DE UMA COORTE A PARTIR DO DIAGNÓSTICO PELO TESTE DO PEZINHO EM SERGIPE

Morais-Franca G, Silva JB, Santos ACB, Freitas CL, Cardoso CAF, Souza-Jr CP, Menezes-Neto OA, Cipolotti R

Universidade Federal de Sergipe (UFS), Aracaju, SE, Brasil

Introdução: Testes de triagem neonatal são utilizados no rastreio de doenças com elevada morbimortalidade, mas que raramente apresentam sinais clínicos ao nascimento. Se diagnosticadas em fase pré-clínica, podem ter sua evolução natural modificada pela introdução precoce de tratamento e cuidados em saúde. Hemoglobinopatias são o grupo de doenças hereditárias mais frequente no Brasil, para as quais virtualmente inexistem possibilidade concreta de cura. Assim, a incorporação das hemoglobinopatias ao teste de triagem neonatal ("Teste do Pezinho") fase 2) permite a identificação precoce dos portadores das formas homozigóticas ou duplo-heterozigóticas, possibilitando a instituição de medidas para redução de danos. Mais de duas décadas após a disponibilização gratuita e universal do Teste do Pezinho fase 1 para os recém-nascidos de Sergipe, em 11 de outubro de 2011 foi implantada naquele estado a fase 2. O exame é realizado no Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe, onde também é feita a orientação aos familiares dos heterozigotos e o acompanhamento dos homozigotos e duplo-heterozigotos. Os objetivos deste estudo foram: avaliar apresentação clínica, sintomatologia e perfil de morbidade de uma coorte de indivíduos diagnosticados pela triagem neonatal. **Método:** Foram incluídas todas as crianças nascidas no estado de Sergipe a partir de 11 de outubro de 2011. Sempre que um exame alterado era identificado, os responsáveis eram convocados a comparecer ao Ambulatório de Hematologia Pediátrica. Casos de heterozigotos eram abordados por meio de orientação sistematizada aos familiares. Os casos de formas homozigóticas ou duplo-heterozigóticas eram encaminhados para exame confirmatório e seguimento no serviço. Os homozigotos para hemoglobina S constituem a coorte estudada. Foram avaliadas longitudinalmente as queixas referidas na anamnese, os achados ao exame clínico e os exames complementares. **Resultados:** Foram incluídos 42 pacientes, sendo 59,52% do sexo feminino e 57,5% provenientes do interior de Sergipe. A idade variou de 3 a 32 meses (média: 18;

dp: 7,8). Apresentaram alguma intercorrência clínica 83% dos pacientes, sendo que 45% necessitaram de atendimento de emergência, 28,57% de internação e 23,81%, de transfusão de hemácias. O primeiro episódio clínico ocorreu por infecção de vias aéreas em 38,2%, por crise algica em 8,82% e síndrome mão-pé em 5,88%. Uma criança (2,9%) apresentou síndrome torácica aguda, e não houve sequestro esplênico ou óbito. Cada paciente apresentou, em média, 2,7 intercorrências (dp: 2,8) e necessitou de 1,5 atendimentos de emergência (dp: 2,5). O número médio de hospitalizações foi de 1,04 (dp: 1,95), sendo que um paciente foi internado sete vezes. O tempo médio de internação foi de 1,04 dias (dp: 2). Os pacientes apresentaram em média 0,8 transfusões de hemácias (dp: 1,7), sendo oito o maior número de transfusões realizadas por um paciente. O valor médio basal de hemoglobina foi de 9 g/dL (dp: 1,7), e a proporção de reticulócitos foi de 3,5% (dp: 2,77). **Conclusão:** Foram identificados pacientes com sintomas frequentes e de instalação precoce. O esclarecimento dos cuidadores anteriormente ao surgimento dos primeiros sintomas, além da utilização de antibioticoterapia profilática, podem ter contribuído para redução da ocorrência de complicações agudas associadas à mortalidade precoce.

613. PERFIL HEMOLÍTICO E EVOLUÇÃO CLÍNICA DE PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME

Lyra-Neto PO, Silva-Filho WC, Souza MLC, Araújo JRP, São-Mateus VG, Tojal-Siqueira LJ, Menezes-Neto OA, Cipolotti R

Universidade Federal de Sergipe (UFS), Aracaju, SE, Brasil

Introdução: A anemia falciforme apresenta variabilidade fenotípica evidente, o que motivou estudos à procura de variáveis moduladoras de gravidade. Alguns autores classificaram os pacientes conforme fenótipo clínico, com predomínio de eventos hemolíticos ou vaso-oclusivos; entretanto, fenótipos hemolíticos e vasculocivos podem apresentar-se sobrepostos. O perfil hemolítico apresenta propensão à hipertensão pulmonar, acidente vascular encefálico, úlcera da perna e priapismo. Diferentemente, os pacientes com fenótipo associado a hiperviscosidade do sangue (vasocclusivos) apresentam principalmente osteonecrose, síndrome torácica aguda e episódios dolorosos, bem como a maior concentração de hemoglobina quando comparada à do perfil hemolítico. Assim, o objetivo deste estudo foi identificar a relação entre biomarcadores associados à hemólise e evolução clínica de pacientes portadores de anemia falciforme. **Método:** Trata-se de um estudo de coorte prospectiva, com algumas variáveis avaliadas transversalmente, no qual foram incluídos pacientes portadores de anemia falciforme acompanhados regularmente em serviço universitário de referência regional. Os dados clínicos e resultados dos exames foram obtidos a partir de uma planilha eletrônica alimentada a cada consulta de rotina. As variáveis utilizadas para identificar perfil predominantemente hemolítico foram: desidrogenase láctica, bilirrubina indireta, hemoglobina, contagem de reticulócitos, aspartato transaminase e frequência de transfusão de hemácias. Foram avaliados dados demográficos (idade, sexo, procedência) e complicações (crises vasocclusivas, infecção, priapismo, cálculos de vias biliares, síndrome torácica aguda, sequestro esplênico, osteonecrose, úlceras de membros inferiores, crises algicas, internações, transfusões), além de eventuais óbitos ocorridos no período do estudo. **Resultados:** Entre agosto de 2013 e julho de 2014 foram estudados 257 pacientes, com média de idade de 12,48 anos (6 meses-35 anos), sendo 130 (50,5%) do sexo masculino. Estavam em uso de hidroxiureia durante o estudo 22,1%. Não se observou relação entre biomarcadores de hemólise e presença de complicações como acidente vascular encefálico, priapismo, e úlceras de membros inferiores. Contudo, observou-se que pacientes submetidos a esplenectomia cirúrgica apresentavam melhora nos índices de hemólise: redução dos valores de reticulócitos, de bilirrubina indireta, e de aspartato transaminase, e elevação dos valores de hemoglobina. Isoladamente, a hidroxiureia reduz os níveis de bilirrubina indireta, mas não apresenta relação com os outros marcadores de hemólise. Já os pacientes que apresentam úlceras de membros inferiores têm valores menores de hemoglobina. A necessidade de transfusão de hemácias foi relacionada com níveis maiores de aspartato transaminase e menores de hemoglobina. **Conclusão:** O presente estudo não identificou associação entre biomarcadores de hemólise e manifestações clínicas características, como acidente vascular encefálico, priapismo e úlcera de membros inferiores, assim como o uso de hidroxiureia não melhorou os indicadores de hemólise dos pacientes estudados. Contudo, os dados sugerem possível melhora desses indicadores nos pacientes submetidos a esplenectomia cirúrgica, achado que deve ser mais bem avaliado em futuros estudos prospectivos.

614. APRESENTAÇÃO ATÍPICA DE DOENÇA DO ENXERTO CONTRA O HOSPEDEIRO CRÔNICA APÓS TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA NÃO APARENTADO: SÍNDROME STIFF-PERSON MANIFESTANDO-SE COMO ALTERAÇÃO DE COMPORTAMENTO E TETANIA

Seber A, Luzzi JR, Gouveia RV, Macedo CRPD, Hashimoto CH, Doria DAO, Takeuchi CA, Santos KJD, Pupim MPV, Ginani VC

Hospital Samaritano de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

A síndrome *stiff person* é uma desordem rara, caracterizada por rigidez muscular e espasmos, mediada por anticorpos antidecarboxilase do ácido glutâmico (GAD), que inibem a produção de ácido aminobutírico, neurotransmissor inibitório presente no líquido. A doença é imunológica e frequentemente associada a outras doenças autoimunes, como diabetes tipo 1. Os episódios de espasmo são súbitos, extremamente dolorosos e respondem prontamente à administração de benzodiazepínico, o que auxilia no diagnóstico diferencial com tétano. O tratamento é realizado com altas doses de imunoglobulina e corticoide. Existe um único relato em paciente pós-TMO autólogo. **Método:** Relato de caso e extensa revisão bibliográfica. **Resultado:** Menino de 8 anos, com aplasia grave de medula óssea diagnosticada sete meses antes do transplante, sem resposta a ciclosporina e ATG. Apresentou choque séptico e convulsão por leucoencefalopatia posterior reversível secundária à ciclosporina. Recebeu mais de 50 transfusões. Foi submetido a TMO não aparentado de doadora 10 x 10 condicionado com ciclofosfamida 120 mg/kg, fludarabina 120 mg/m², TBI 200 cGy e ATG 7 mg/kg. Para profilaxia de doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH), recebeu ciclosporina e mini-metotrexate. Recebeu medula óssea com 4,7 x 10⁸ leucócitos/kg e 1 x 10⁶ CD34/kg. A pega de neutrófilos ocorreu no D+18, e de plaquetas, no D+27. Não teve DECH aguda. Dois meses após o TMO, foi internado com sonolência, febre e intensa irritabilidade. Afastada meningite bacteriana, recebeu antibioticoterapia de amplo espectro para sinusite aguda não complicada e cidofovir para alta carga viral líquórica e sanguínea de vírus BK. Persistiu febril, taquicárdico e intensamente irritado por um mês, a despeito de culturas negativas, redução da carga viral de BK e duas abordagens cirúrgicas dos seios da face. Continuou muito irritado e febril até o surgimento de crise dolorosa súbita, principalmente em braços, que respondeu imediatamente a benzodiazepínico. Electroencefalograma na crise foi normal, e ressonância não demonstrou nenhuma alteração do sistema nervoso central. No diagnóstico diferencial de tétano, a pesquisa de anti-GAD foi positiva no líquido e sangue. Avaliação de DECH foi negativa, exceto pelo surgimento de inúmeras mucocelos em palato duro, compatíveis com DECH crônica. Desde o início do benzodiazepínico (clobazam), houve resolução completa da febre, taquicardia, irritabilidade e rigidez muscular. O paciente recebeu imunoglobulina 1 g/kg/dia x três dias mensalmente, por três meses, além de meticorten 1 mg/kg/dia e clobazam, com rápida resolução dos sintomas. O paciente não consegue lembrar-se de nada que ocorreu durante a internação e voltou à sua personalidade normal. Paciente está hoje nove meses pós-TMO, completamente assintomático. **Conclusão:** Esta é uma manifestação rara de autoimunidade pós-TMO, e é importante que os profissionais que tratam pacientes com DECH crônica saibam que deve ser incluída no diagnóstico diferencial de apresentações atípicas de disautonomia (febre e taquicardia persistente) e de rigidez muscular. O teste é disponível comercialmente. A pronta resposta a benzodiazepínico é muito sugestiva do diagnóstico. Tratamento com imunoglobulina e corticoide pode levar à remissão da doença.

615. SUBCLONALIDADE E ORIGEM DAS MUTAÇÕES NO GENE RAS EM LEUCEMIA DO LACTENTE COM REARRANJOS DO MLL

Emerenciano M, Barbosa TC, Lopes BA, Pombo-de-Oliveira MS, Brazilian Collaborative Study Group of Infant Acute Leukemia (BCSGIAL)

Programa de Hematologia-Oncologia Pediátrico, Coordenação de Pesquisa, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

A leucemia do lactente é caracterizada pela presença de rearranjos distintos no MLL (MLL-r). Mutações no RAS foram recorrentemente encontradas nos casos MLL-r. O objetivo deste estudo foi: avaliar quantitativamente a associação de mutações no RAS ao diagnóstico em relação às principais características clínicas de pacientes com leucemia linfoblás-

tica aguda MLL-r (MLL-LLA); analisar amostras pareadas (cartões de filtro neonatais, remissão ou recidiva), e analisar o impacto prognóstico das mutações. O status do MLL foi determinado em amostras de crianças ≤ 12 meses por meio de técnicas convencionais. As mutações no K/NRAS foram detectadas por sequenciamento direto, e os casos mutantes também foram submetidos ao pirosequenciamento, a fim de quantificar a porcentagem de blastos contendo a mutação. Para comparar a frequência de mutações no RAS entre grupos distintos (ex. faixas etárias, contagem de leucócitos, parceiro de translocação do MLL), foi utilizado o teste χ^2 (ou o teste exato de Fisher). Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. A probabilidade de sobrevida global (SG) foi determinada pelo método de Kaplan-Meier. Este estudo incluiu 92 casos MLL-LLA. Mutações no RAS foram encontradas em 21,7% dos casos, sendo 14,1% no KRAS e 7,6% no NRAS. A idade mediana foi de 5 meses (intervalo 0,1-11 meses) para os casos RAS-mutante e 7 meses (intervalo 0,1-12 meses) para os casos RAS-selvagem. A maioria das mutações no RAS foi encontrada em crianças menores de 6 meses de idade (60%), que tinham o AFF1 como parceiro do MLL (60%) ou apresentando ambos os transcritos recíprocos de MLL-AFF1 (80%). Mutações no KRAS foram associadas a alta leucometria ($p = 0,033$). A quantificação por pirosequenciamento mostrou que, em 19/20 pacientes, o percentual de clones mutantes encontrados ao diagnóstico foi menor do que o percentual esperado em caso de uma alteração clonal. De acordo com a análise de amostras pareadas, nenhuma mutação foi encontrada nas amostras de remissão ($n = 17$). Cinco pacientes perderam as mutações nas amostras de recaída, e sete pacientes eram do tipo selvagem em ambas as amostras de diagnóstico e recaída. Além disso, mutações no RAS presentes ao diagnóstico também foram detectadas nas amostras de cartão de filtro analisadas. Uma destas crianças tinha uma mutação no KRAS ao nascimento; foi diagnosticado aos 17 dias de vida com alta leucometria e MLL-MLLT10. A outra criança tinha uma mutação no NRAS, sete meses de idade, baixa leucometria e MLL-AFF1. A SG dos casos MLL-LLA foi 22,2% (SE 2,9, 95% IC 16,5-27,9). As variáveis associadas a piores prognósticos na análise univariada foram: idade ≤ 6 meses ($p = 0,012$), alta leucometria ($p = 0,005$) e a presença de uma mutação no RAS ($p = 0,04$). A análise de regressão de Cox revelou que essas variáveis não foram fatores independentes. As mutações no RAS são frequentes e subclonais em casos MLL-LLA. Estes dados demonstram que a maior prevalência de mutações no RAS ocorre em casos MLL-AFF1 e contribui com a agressividade (p. ex. alta leucometria) da doença e o pior prognóstico desses pacientes. Finalmente, visto que mutações em K/NRAS já podem estar presentes ao nascimento, nossos dados mostram que mutações no RAS não são necessariamente um segundo evento num modelo de dois eventos em casos MLL-LLA.

616. CEFALEIA COMO MANIFESTAÇÃO CLÍNICA EM CRIANÇAS PORTADORAS DE ANEMIA FALCIFORME

Araújo PHC^a, Sabino EB^b, Nascimento CJC^a, Cerqueira MAF^b, Lopes LS^b

^a Faculdade em Teresina (FACID), Teresina, PI, Brasil

^b Universidade Federal do Piauí (UFPI), Teresina, PI, Brasil

Os tipos mais comuns de dor de cabeça na infância são a tensional e a enxaqueca. Crianças com anemia falciforme podem ter dores de cabeça relacionadas a essas causas comuns, mas elas também podem estar relacionadas à anemia falciforme subjacente. Durante a prática clínica, a queixa de cefaleia em crianças portadoras de doença falciforme é frequente, porém, há escassez de dados a respeito da prevalência e causas de cefaleia nessas crianças. Acompanhou-se, portanto, o atendimento de um total de 12 pacientes em um centro de referência para tratamento de anemia falciforme em Teresina – PI. Encontrou-se uma pequena prevalência de homens (58,3%) em relação a mulheres (41,7%). Entre as crianças estudadas, 58,3% referiram cefaleia em pelo menos um episódio. As concentrações de hemoglobina S (HbS) corresponderam aos valores encontrados na literatura; porém, 57% dos indivíduos com cefaleia mostraram ter taxas de HbS superiores a 90%. Quanto à hemoglobina fetal (HbF), o resultado encontrado foi de 28,7% das crianças participantes com concentrações acima de 10%. A saturação de oxigênio demonstrou-se variável e não compatível com as outras variáveis estudadas. De todos os pacientes com doença falciforme e cefaleia, 57% apresentaram critérios positivos para enxaqueca, segundo a Sociedade Internacional de Cefaleia. **Palavras-chave:** Cefaleia; anemia falciforme; criança.

617. LEUCEMIA DA SÍNDROME DE DOWN E GATA1: TIPOS DE MUTAÇÃO, NÍVEIS DE EXPRESSÃO GÊNICA E PROGNÓSTICO

Moura SV, Emerenciano M, Pombo-de-Oliveira MS, Brazilian Collaborative Study Group of Infant Acute Leukemia (BCSGIAL)

Programa de Hematologia-Oncologia Pediátrica, Coordenação de Pesquisa, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: Crianças com síndrome de Down (SD) apresentam elevada incidência de mielopoiese anormal transitória (TAM) e leucemia megacarioblástica aguda (hematopatias clonais). A TAM é exclusiva em neonatos com SD e tem um importante potencial para transformação leucêmica (LM-SD). Muitos casos de LM-SD e TAM carregam mutações somáticas no éxon 2 do *GATA1*, resultando na exclusiva expressão da proteína truncada (*GATA1s*); porém, poucos estudos analisaram os níveis de expressão. Os objetivos desta pesquisa são identificar o tipo de mutação do *GATA1* e avaliar as possíveis associações das mutações à progressão para LM-SD ou morte precoce. **Material e método:** Os casos analisados foram extraídos do banco de pacientes com SD e distúrbios hematológicos enviados para diagnóstico entre janeiro de 2000 e fevereiro de 2014. O fluxo de trabalho seguiu as seguintes etapas: 1) Seleção dos casos com SD e suspeita clínica de leucemia; 2) Re-análise para confirmação diagnóstica; 3) Seleção dos casos confirmados de TAM e LM-SD; 4) Extração de RNA de sangue periférico e/ou medula óssea por meio de Trizol e síntese de cDNA; extração de DNA e QIAamp DNA Mini Kit® (Qiagen Ltd, Crawley, UK); 5) Rastreamento de mutações *GATA1* (éxon 2-3) por sequenciamento direto e classificação da mutação: I – perda da primeira metionina; II – erro de *splicing*, e III – códon de terminação precoce (PTC 1 antes da Met-84, e PTC 2 após Met-84); 6) Detecção dos transcritos alternativos por RT-PCR e análises densiométricas por meio do programa *Quantity-One* (Version 4.5.2; Bio-Rad Laboratories), e, finalmente, 7) Análise e interpretação dos dados, considerando os objetivos do estudo, por meio de pacotes estatísticos (SPSS18, Chicago). **Resultados:** Foram incluídos nesta análise 88 casos, 70 com LM-SD (destes, 31 tiveram TAM prévia) e 18 com TAM. Pacientes com LM-SD (78,6%) receberam tratamento quimioterápico sistêmico, de acordo com protocolos vigentes, para tratamento de leucemia mieloide aguda, e quatro neonatos com TAM receberam unicamente ARA-C subcutâneo. A remissão clínica inicial em 90,4% dos casos, resposta completa em 78,7% e recorrência de leucemia em 13,5% foram observadas. Todos os pacientes com TAM apresentaram remissão clínica espontânea e sem ocorrência de óbitos. Morte precoce (≤ 6 meses do diagnóstico) ocorreu em 70,7% dos casos, principalmente na fase de indução de remissão (39,0%), em consequência da aplasia severa, com consequente septicemia (73,2%). Mutações no *GATA1* foram encontradas em 52 de 68 (76,5%) dos casos. Análises preliminares da classificação de tipo de mutação: tipo I em um paciente, três pacientes do tipo II, quatro pacientes com PTC 1-3', 19 com PTC 1-5' e sete com PTC 2. Foi observado que o tipo de mutação afeta a quantidade de expressão dos transcritos; os pacientes com erro de *splicing* e PTC1-3' apresentaram maiores níveis superiores, enquanto PTC 1-5' e PTC 2 apresentaram menores níveis de expressão. Observamos que os menores níveis de expressão (PTC 1-5') estão associados a progressão para LM-DS e morte precoce. Os resultados indicam a importância dos tipos de mutação no gene *GATA1* na progressão leucêmica e no prognóstico de crianças com SD.

618. POLIMORFISMO NO GENE NQO1 C609T EM CRIANÇAS COM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Brisson GD, Andrade FG, Goncalves BAA, Pina ETG, Pombo-de-Oliveira MS, Brazilian Collaborative Study Group of Infant Acute Leukemia (BCSGIAL)

Programa de Hematologia-Oncologia Pediátrica, Coordenação de Pesquisa, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

A leucemia mieloide aguda (LMA) é uma doença rara entre crianças (15-17% das leucemias) e bastante heterogênea. Pouco se conhece da sua etiologia, mas especula-se que a predisposição genética module os efeitos danosos ao DNA causados por exposições exógenas, com consequentes alterações somáticas em clones que originam a LMA. O gene *NQO1* codifica a NAD(P)H: quinona oxidoreductase 1, que possui importante função no metabolismo de agentes carcinogênicos, reduzindo benzoquinonas e ativando nitrosaminas e aminas heterocíclicas da fumaça do tabaco e alimentos. *NQO1* C609T (rs1800566) provoca instabilidade da

proteína e perda da atividade enzimática. Acredita-se que o alelo variante possa produzir efeito sobre o metabolismo de xenobióticos e a leucemogênese. O objetivo deste estudo foi investigar se há associação de risco entre *NQO1* C609T e LMA pediátrica. Foi realizado estudo epidemiológico molecular tipo caso-controle, com 289 casos de LMA (≤ 21 anos) e 567 controles. O DNA das amostras biológicas foi extraído com os kits QIAamp DNA Blood Mini Kit (QIAGEN®) e ORAGENE DNA (Genotek®), de acordo com especificações do fabricante. Casos e controles foram genotipados para *NQO1* C609T por polimorfismo de comprimento de fragmento de restrição com a enzima *Hinf* I, ou por discriminação alélica, com reação em cadeia da polimerase em tempo real, utilizando sondas TaqMAN® (C_2091255_30, Applied Biosystems). A visualização gráfica foi feita pelo programa Bio-Rad® CFX Manager. A caracterização morfológica e molecular das LMAs foi realizada segundo recomendações da Organização Mundial de Saúde. Análise de mutações em *RAS*, *FLT3*, *PTPN11* e *cKIT* foi realizada por técnicas moleculares já estabelecidas. A análise estatística foi realizada por meio do programa SPSS® Statistics 18, para cálculo de *odds ratio* (OR) e intervalo de confiança de 95% (95% IC) em análise de χ^2 e teste de Fisher. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. A mediana de idade dos casos e controles foi de 72 e 24 meses, respectivamente. A maioria de casos e controles foi de cor não branca (62,4% e 53,0%, respectivamente). Entre os casos, houve maioria de meninos (59,5%) e crianças do Nordeste (54,0%), enquanto entre os controles houve maioria de meninas (50,1%) e crianças do Sudeste (70,7%). O grupo controle demonstrou estar em equilíbrio de Hardy-Weinberg (p - valor 0,92). Não houve diferença significativa entre as frequências genotípicas de casos e controles (*NQO1* 609CC vs. CT+TT: OR 0,98, 95% IC 0,74-1,31, $p = 0,89$). Quando realizadas análises estratificadas por cor da pele, faixa etária, gênero e tipo de LMA (M3 versus outros subtipos de LMA), não foram observadas associações significativas. Houve tendência à proteção de 609CT em LMA em crianças ≤ 2 anos (OR 0,63, 95% IC 0,36-1,09, $p = 0,099$). Quando analisados quanto à presença ou não de alterações cromossômicas ou genéticas (*MLL-r*, *AML1/ETO*, *PML/RARA*, *CBFB/MYH11*, mutações em *cKIT*, *PTPN11*, *FLT3*, *KRAS* e *NRAS*), foi observada associação negativa entre 609CT nas LMAs *MLL-r*, comparadas aos controles (OR 0,20, 95% IC 0,05-0,89, $p = 0,02$). Para as demais alterações, foram encontrados resultados nulos. Os achados sugerem que o genótipo 609CT contribui para uma menor ativação de agentes potencialmente indutores de *MLL-r*, entre eles os inibidores de topoisomerase, como benzeno e pesticidas, porém, ainda há necessidade de maior esclarecimento.

619. DETERMINAÇÃO DO TEMPO DE PROTROMBINA E DA RELAÇÃO NORMALIZADA INTERNACIONAL EM CRIANÇAS POR MEIO DE TESTE LABORATORIAL REMOTO

Rosa MLM, Taniguchi EA, Duarte AJS, Matos MF

Associação do Sanatório Sírio, Hospital do Coração (HCor), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: O monitoramento do uso de anticoagulante oral utilizando o Teste Laboratorial Remoto (TLR), também conhecido como *Point of Care Testing* (POCT), tem sido amplamente realizado em pacientes adultos. No acompanhamento do RNI (Relação Normalizada Internacional) do paciente, o sistema de TLR pode oferecer vantagens significativas, principalmente para crianças, por ter uma coleta praticamente indolor e pouco invasiva. **Objetivo:** Este trabalho teve como objetivo avaliar a qualidade dos resultados de RNI obtidos de um TLR realizado em crianças que necessitam de um controle frequente da anticoagulação oral, comparando os resultados de RNI obtidos com metodologia tradicional realizada no laboratório central. **Material e métodos:** Até o presente momento, foi realizada a determinação do tempo de protrombina em 25 crianças com até 12 anos (mediana de 3 anos). As amostras para a realização do TP para a obtenção do RNI pela metodologia de TLR foram obtidas por punção capilar. As amostras para a realização do TP e obtenção do RNI pela metodologia tradicional foram obtidas por punção venosa. As amostras foram obtidas no mesmo momento, para evitar qualquer interferência na avaliação dos resultados. Os resultados de RNI por TLR foram obtidos com o uso do equipamento CoaguChek XS Pro® da Roche (Tromboplastina Recombinante e Índice de Sensibilidade Internacional (ISI) = 1,0), e os resultados de RNI, pelo uso de metodologia tradicional, foram obtidos pelo equipamento STA-R Evolution da Diagnóstica Stago (tromboplastina de cérebro de coelho, ISI = 1,26). **Resultados e discussão:** Os valores obtidos de RNI neste estudo inicial apresentaram bons resultados e coeficiente de correlação r

= 0,92. Entretanto, pudemos observar que algumas crianças (16%) que ficaram agitadas, nervosas ou com crise de choro durante a coleta apresentaram resultados de RNI mais elevados (CV médio de 36,8%) pela metodologia de TLR, quando comparados aos resultados de RNI obtidos pela metodologia tradicional, o que poderia impactar substancialmente na conduta terapêutica. **Conclusão:** Em virtude do número de pacientes neste estudo ainda ser reduzido, não podemos concluir que os resultados obtidos de INR por meio da metodologia de TLR seriam seguros para o acompanhamento do INR em crianças em situações emocionais alteradas. Estudos adicionais serão necessários para uma conclusão efetiva quanto aos cuidados para a obtenção do RNI pela metodologia de TLR em crianças em uso de anticoagulante oral e que estejam emocionalmente agitadas.

620. MELHORA DA FUNÇÃO MANUAL EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM ANEMIA FALCIFORME E HEMIPLEGIA APÓS ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO COM ELETOESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA COM CORRENTE CONTÍNUA (ETCC)

Vieira C^a, Lyra IM^a, Goncalves M^b, Lucena R^a

^a Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES), Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA, Brasil

^b Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz (CPqGM), Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Salvador, BA, Brasil

Introdução: O acidente vascular encefálico (AVE) em crianças e adolescentes portadores de anemia falciforme é um evento frequente, com incidência de 0,61/100 pacientes/ano. As medidas para prevenção primária e secundária já estão bem estabelecidas. Novas opções de reabilitação neurológica estão sendo estudadas. A eletroestimulação transcraniana com corrente contínua (ETCC) é um método promissor de neuromodulação, que possibilita a melhora da função motora após AVE, pelo aumento do potencial de plasticidade neural. **Metodologia:** Nove pacientes com anemia falciforme, hemiplégicos após AVE, com idade entre 5 e 17 anos, foram submetidos à avaliação da função manual por filmagem antes e após a ETCC. Três profissionais experientes (neurologista, fisiatra e fisioterapeuta) avaliaram os vídeos sem saber se os vídeos foram realizados antes ou após o tratamento. A eletroestimulação foi realizada com posicionamento do ânodo na região do córtex motor afetado, com corrente de 2mA, por 20 minutos, por 10 dias consecutivos. O trabalho foi aprovado pelo comitê de ética do Hospital Universitário Professor Edgard Santos. **Resultados:** Dos nove pacientes, seis eram do sexo masculino, média de idade de 12,3 anos. Todos os pacientes tiveram o AVE há mais de um ano. Houve melhora da função motora em 100% dos casos após 10 dias de ETCC. Não houve efeitos colaterais. **Conclusão:** A eletroestimulação transcraniana com corrente contínua mostrou-se um método eficaz e seguro de neuromodulação em crianças portadoras de anemia falciforme e com hemiplegia após AVE. Mais estudos estão em andamento para avaliar o efeito da ETCC a médio prazo. Este é o primeiro relato deste tratamento em crianças e adolescentes com AVE e anemia falciforme.

621. CARACTERIZAÇÃO DE ANEMIA, SOBREPESO E OBESIDADE RELACIONADOS AOS HÁBITOS ALIMENTARES EM CRIANÇAS DO MUNICÍPIO DE SÃO CRISTOVÃO (SE): RESULTADOS PRELIMINARES

Campos NS, Santos WMD, Barreto LAS, Melo NSR, Ferreira EHVZ, Santos YLDCOD, Almeida SFM, Faraoni AS, Dolabella SS, Schimieguel DM

Universidade Federal de Sergipe (UFS), São Cristóvão, PE, Brasil

As anemias são as alterações hematológicas mais comumente encontradas em crianças, e geralmente estão associadas a um quadro de deficiência nutricional. No Brasil, a incidência de anemia em crianças apresenta uma variação de acordo com as regiões estudadas. As regiões Norte e Nordeste apresentam os maiores índices de prevalência de anemia, sendo que o estado de Sergipe apresentou em um estudo (1998) uma prevalência de 31,4% em crianças de zero a cinco anos de idade. No lado oposto, está o aumento da frequência da obesidade e sobrepeso em crianças e adolescentes, sendo a obesidade considerada, em países desenvolvidos, um importante problema de saúde pública, e pela OMS, uma epidemia global. Este cenário atual da saúde da criança, juntamente aos poucos trabalhos encontrados na literatura realizados no estado de Sergipe, constituíram a base para o desenvolvimento deste trabalho, que analisou

a frequência das crianças com anemia e sobrepeso, correlacionando com as taxas de colesterol e triglicerídeos sanguíneos e hábitos alimentares das crianças do município de São Cristóvão atendidas em uma unidade básica de saúde. Até o presente momento, foram atendidas 20 crianças na faixa etária de 7 a 12 anos, sendo seis do gênero feminino e 14 do masculino. O índice de massa corporal (IMC) das meninas variou de 16,14-20,06 (M = 18,31; DP = 1,54), e dos meninos, de 14,23 a 20,03 (M = 16,66; DP = 2,01). Peso e altura das meninas foram respectivamente de 33 a 41 kg (M = 36 kg; DP = 2,78) e 135-146 cm (M = 140; DP = 4,56); os meninos apresentaram peso variando de 27 a 51 kg (M = 33 kg; DP = 6,89) e altura de 129 a 160 cm (M = 140; DP = 7,58). Em relação aos exames hematológicos, estes resultados preliminares não demonstraram nenhum caso de anemia. As meninas apresentaram uma média de hemoglobina de 13,2 g/dL (12,4 a 13,9 g/dL); VCM de 71 a 81fL (M = 77) e leucócitos totais com variação de 4.410 a 7.870/uL (M = 6.167), com dois casos apresentando eosinofilia relativa acima de 10%. Os meninos apresentaram uma média de hemoglobina de 13,4 g/dL (12,3 a 15,4 g/dL); VCM de 74 a 87fL (M = 80); leucócitos de 3.600 a 12.900/uL (M = 8.083), com cinco casos apresentando eosinofilia relativa acima de 10%, e três casos com eosinofilia relativa abaixo de 10%. As médias das dosagens de colesterol total e triglicerídeos foram respectivamente de 140 mg/dL (103-178) e 54 mg/dL (13-65) para as meninas; e de 143 mg/dL (84-221) e 52 mg/dL (24-86) para os meninos. Os inquéritos alimentares evidenciaram que os alimentos mais consumidos foram (por grupo de alimentos): leite integral, pão francês/forma, biscoitos doces, margarina comum, arroz branco, farofa/farinha de milho/farinha de mandioca, massas/macarrão/lasanha, laranja/mixirica/pokan, banana, feijão, sopas, carne de frango/ou de outras aves sem pele, refrigerante, pipoca/salgadinhos/outros. Estes resultados iniciais servirão de base para análises futuras abrangendo maior número de crianças. Também serão realizados outros exames complementares, para classificação e diagnóstico das doenças relacionadas à má alimentação, associados a ações educativas de consumo adequado de alimentos. **Palavras-chave:** Anemia; sobrepeso; obesidade; hábitos alimentares.

622. VARIANTES GENÉTICAS NO PROMOTOR PROXIMAL DA INTERLEUCINA 10 INFLUENCIAM O DESFECHO CLÍNICO E A COMPOSIÇÃO DO MICROAMBIENTE TUMORAL NO LINFOMA DE HODGKIN CLÁSSICO PEDIÁTRICO

Vera-Lozada G^a, Barros MHM^b, Segges P^a, Costa AG^a, Stefanoff G^a, Hassan R^a

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

^b Instituto de Patologia, Unfallkrankenhaus Berlin, Berlim, Alemanha

Interleucina 10 (IL10) é uma citocina com funções na resposta anti-inflamatória e diferenciação de células B, T e macrófagos. Polimorfismos no promotor são responsáveis por parte da regulação da expressão gênica. Polimorfismos específicos, assim como altos níveis séricos de IL10, foram associados à resposta terapêutica no linfoma de Hodgkin clássico (LHC) do adulto. O LHC é uma neoplasia de origem B, que apresenta 1-2% de células tumorais (Hodgkin e Reed-Sternberg) rodeadas de células inflamatórias (não tumorais) denominadas de microambiente tumoral (MAT). Não existem, até o momento, estudos na população pediátrica, assim como não foi elucidado o modelo de controle genético da expressão de IL10 tumoral e seu papel no MAT. Por tal motivo, foi analisada a presença de polimorfismos no promotor da IL10 associados à resposta terapêutica, níveis do mRNA e composição do MAT em 98 crianças e adolescentes com LHC. Adicionalmente, foram incluídos 20 linfonodos com hiperplasia reativa (HR) como modelo de comparação da expressão gênica. A genotipagem dos polimorfismos de nucleotídeos simples (SNPs) -1082A/G (rs1800896) e -592C/A (rs1800872) foi realizada por discriminação alélica, usando a metodologia TaqMan®, e a quantificação dos níveis de IL10 mRNA, por RT-qPCR. O MAT foi estudado por imuno-histoquímica quantitativa. A presença de -1082GG foi associada a uma maior sobrevida livre de progressão (SLP) em relação ao grupo AG+AA (100% vs. 72,2%; p = 0,024). A presença de -592AA e do haplótipo ATA foi associada a uma pior SLP (81,8% AA vs. 50,0% AC+CC; p = 0,005 e 86,7% ATA vs. 68,3% outros; p = 0,035). Não houve impacto dos genótipos na sobrevida global. Linfonodos com LHC mostraram maior expressão de IL10 mRNA em relação à HR (2^{-ΔCt}: -2,515 ± 1,53 vs. -3,76 ± 1,23; p = 0,001). No grupo com LHC, alta expressão de IL10 foi associada a sintomas B e, marginalmente, com leucopenia (p = 0,022 e p = 0,056, respectivamente); -1082GG foi associado a menor expressão que o grupo AG+AA (ΔCt: -3,52 ± 2,01 vs. -2,35 ± 1,39; p = 0,014). Em relação à composição do MAT, primeiramente, foi avaliada a

expressão de MAF, fator de transcrição (FT) que regula a expressão de *IL10*. Portadores de -1082GG/-592CC (baixos níveis de *IL10*) mostraram um menor número de linfócitos MAF+ ($p < 0,05$) e menor número de macrófagos duplamente marcados CD68+MAF+ (macrófagos tipo-M2) ($p = 0,017$). O haplótipo ATA (alta expressão) foi associado a alto número de linfócitos MAF+ e macrófagos CD68+MAF+ ($p < 0,05$). Linfócitos T *helper* 2 (Th2), definidos pela expressão do FT GATA3+, mostraram uma tendência a baixo número no -1082GG e -592CC; -1082AA (alta expressão) foi associado a um TMA com perfil Th2, mostrando uma razão MAF+/FOXP3+ ($p = 0,015$) e MAF+/TBET+ $> 1,0$ ($p = 0,043$). Nossos resultados mostram que variantes genéticas de *IL10* associadas a alta expressão de mRNA impactam negativamente na SLP de crianças com LHC. Pela primeira vez, é mostrada uma associação entre polimorfismos, expressão de *IL10* no tumor e composição do MAT. Variantes de alta expressão estão associadas a alto número de macrófagos intratumorais M2 e diminuição de linfócitos Th1 (características pró-tumorais), sugerindo um papel da constituição genética do indivíduo na resposta terapêutica via modulação da composição do MAT e efeitos locais e sistêmicos de imunossupressão.

623. LEVANTAMENTO DAS ALTERAÇÕES ECOCARDIOGRÁFICAS E ELETROCARDIOGRÁFICAS EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DO HOSPITAL FEDERAL DA LAGOA/RJ NO PERÍODO DE 2012 A 2014

Suhett A, Fernandes ALS, Grossi R, Rouxinol S, Santana B, Wiggers C, Duque ATA, Tomoko L

Hospital Federal da Lagoa, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: O câncer infantojuvenil corresponde a 1-3% dos tumores malignos. Entre eles, os hematológicos assumem destaque, e a leucemia linfoblástica aguda (LLA) é a neoplasia mais frequente – atinge 30-35% dos cânceres infantis. Atualmente, 80% das crianças e adolescentes sobrevivem ao câncer. Isso se deve aos avanços diagnósticos, manuseio de efeitos adversos, protocolos terapêuticos quimioterápicos mais eficazes e radioterapia pediátrica. O objetivo, além da cura, é promover qualidade de vida e reintegração social. Entre os efeitos adversos do tratamento, as complicações cardiovasculares ocupam destaque, só perdendo para as infecciosas e recidiva da própria doença. Segundo a I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia Pediátrica da Sociedade Brasileira de Cardiologia, são mais prevalentes em crianças menores de 5 anos, femininas, negras e mestiças. A insuficiência cardíaca congestiva é a mais prevalente das alterações cardíacas (2,8 a 10%). A terapêutica com antracíclicos ou radioterapia (mediastinal ou cervical) são as causas mais comuns de complicações cardiovasculares. Além desses, outros agentes também exercem potencial cardiotoxico. **Objetivo:** Avaliar as alterações eletro/ecocardiográficas em pacientes hematológicos submetidos a tratamento quimioterápico. **Material e método:** Análise de 27 prontuários de pacientes diagnosticados com LLA, de 2012 a 2014, no setor de Onco-Hematologia Pediátrica do Hospital Federal da Lagoa. Incluídos 15 pacientes em fase de manutenção que possuíam ecocardiograma (ECO) e eletrocardiograma (ECG) prévios ao tratamento e à manutenção definitiva. Excluídos sete pacientes por perda de seguimento (cinco óbitos, um transplante de medula óssea) e cinco no início do tratamento. **Resultados:** Dos 15 pacientes, 26,6% (4) seguiram protocolo BFM-2009 alto risco, e 73,3% (11), risco baixo/intermediário. A distribuição entre o sexo foi de 33,3% (5) meninas e 66,6% (10) meninos, e a idade média ao diagnóstico foi de 4,5 anos. No ECO prévio, 40% (6) apresentavam-se normais. Das alterações encontradas, aumento de cavidade esquerda (relacionado à anemia) foi mais prevalente, ocorrendo em 46,6% (7), seguido de alterações que juntas representaram 26,6% (CIA secundum, disfunção diastólica leve e derrame pericárdico em consequência da gravidade do quadro à apresentação e FOP). Ao final da quimioterapia venosa, a reavaliação mostrou 86,6% (13) dos ECOs normais; um paciente manteve o aumento de cavidade esquerda, e um evoluiu com disfunção diastólica leve. Ao ECG, 80% (12) apresentaram-se normais, com variantes da normalidade (alterações inespecíficas de repolarização [2], taquicardia [4] e bradicardia [1] sinusal e arritmia sinusal respiratória [2]). Alterações de repolarização significativas foram encontradas em 20% (3). Na reavaliação, 86,6% (13) foram normais, um evoluiu com hipertrofia ventricular esquerda por provável uso de corticoide e dois com intervalo P-R curto. **Conclusão:** Alterações pós-tratamento quimioterápico venoso foram encontradas 100% em meninas, pardas, com idade média de 6 anos, o que vem de encontro com a literatura. Surpreendentemente, tais alterações foram encontradas em

pacientes com protocolo de baixo/risco intermediário. Esta é uma série de casos pequena, o que dificulta o achado de alterações significativas, porém, incentiva a busca de novos casos para o estudo.

624. COMPORTAMENTO DA PRESSÃO OCULAR EM PACIENTES PEDIÁTRICOS TRATADOS PARA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA E LINFOMA NÃO HODGKIN

Mendonça CQ^{ab}, Souza-Júnior CP^a, Martins-Filho PRS^a, Viana SS^a, Leal BC^{ab}, Cipolotti R^a

^a Universidade Federal de Sergipe (UFS), Aracaju, SE, Brasil

^b Universidade Tiradentes (UNIT), Aracaju, SE, Brasil

Introdução: Leucemia linfóide aguda (ALL) é o câncer mais comumente encontrado entre os jovens e, se analisada em conjunto com o linfoma não Hodgkin (NHL), são responsáveis por pelo menos um terço dos casos de câncer infantil. Protocolos terapêuticos atuais incluem altas doses de glicocorticóides (GC), droga associada a alto potencial para elevar a pressão intraocular (IOP) e, consequentemente, provocar danos às fibras do nervo óptico, patologia classificada como glaucoma corticosteroide. A hipertensão ocular geralmente ocorre com algumas semanas de uso de GC em pacientes geneticamente suscetíveis, mas é geralmente reversível com a descontinuação do tratamento. Entretanto, dependendo dos níveis pressóricos oculares e do tempo de elevação, pode resultar em neuropatia óptica e, em situações extremas, em cegueira. Por serem a ALL e o NHL doenças oncológicas com potencial elevado de cura em indivíduos jovens com elevada expectativa de vida, a identificação de eventuais complicações de longo prazo decorrentes do tratamento poderá subsidiar o delineamento de um protocolo oftalmológico para esses casos, ainda inexistente na literatura científica. **Objetivo:** O objetivo deste estudo foi avaliar o comportamento da pressão intraocular em pacientes pediátricos portadores das mais frequentes neoplasias linfoproliferativas agudas da infância e adolescência, e que são tratados com GC. **Métodos:** Foi feito um estudo descritivo, prospectivo, em crianças e adolescentes de ambos os sexos, com diagnóstico de ALL e NHL, matriculados para início de tratamento quimioterápico no Centro de Oncologia de Sergipe Dr. Oswaldo Leite. Os critérios de inclusão foram: diagnóstico de ALL ou NHL-T, confirmado por imunofenotipagem de amostra de medula óssea ou sangue periférico (ALL) ou imuno-histoquímica de material obtido por biópsia aberta (NHL); idade menor de 19 anos; sem quimioterapia anterior; ausência de diagnóstico prévio compatível com glaucoma ou doença anterior relacionada a qualquer mudança na pressão intraocular, e não uso sistêmico de GC nos seis meses anteriores ao diagnóstico da ALL ou NHL. Pacientes cuja avaliação da pressão intraocular (PIO) pode não ter sido tecnicamente adequada e os que faleceram durante o período de seguimento foram excluídos. Realizaram-se medidas de pressão intraocular antes do tratamento (D0), no oitavo (D8), décimo quarto (D14) e vigésimo (D28) dias de tratamento. Os resultados da PIO acima de 21mm de Hg foram considerados como hipertensão ocular. **Resultados:** Os resultados da pesquisa envolveram 15 pacientes, com dois casos de hipertensão ocular e com diferença estatisticamente significativa entre as médias de PIO entre D0 vs D8 e D0 vs D14 ($p = 0,013$). **Conclusão:** A possibilidade de hipertensão ocular silenciosa, com o consequente risco de cegueira irreversível, indica a necessidade de se avaliar a introdução de um protocolo para verificação da IOP em pacientes jovens recentemente diagnosticados com ALL e NHL, incluindo exames semanais, pelo menos até a retirada completa do GC.

625. PERFIL MICROBIOLÓGICO DAS CRIANÇAS E ADOLESCENTES INTERNADOS EM UM HOSPITAL PÚBLICO REFERÊNCIA EM ATENDIMENTO ONCOHEMATOLÓGICO NA CIDADE DO RIO DE JANEIRO (RJ)

Rocha RG, Miglioli GF, Fernandes ALS, Suhett A, Rouxinol S, Maia S, Vianna D

Hospital Federal da Lagoa, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

As infecções ainda representam importante causa de morbimortalidade na população, em especial nos pacientes oncohematológicos. Os diversos serviços em nosso País apresentam características particulares, tornando-se necessário o estudo da microbiota local e seu perfil de resistência para uso do antimicrobiano apropriado em cada caso. Pacientes com neoplasias malignas são mais suscetíveis a episódios de neutropenia por di-

versos motivos; portanto, é neste período que as infecções bacterianas tornam-se mais frequentes e mais graves, resultando em internações hospitalares recorrentes e necessitando de intervenção rápida e eficaz. Diante disto, temos como objetivo analisar o perfil microbiológico dos pacientes oncohematológicos internados no Hospital Federal da Lagoa/RJ (HFL/RJ) entre o período de 2010 e 2014. Trata-se de um estudo descritivo, em corte transversal, com coleta de dados a partir do serviço de microbiologia do Hospital Federal da Lagoa/RJ e da Comissão de Controle Intra-hospitalar (CCIH). Analisamos, retrospectivamente, hemoculturas positivas, ao acaso, de internados no HFL/RJ de acordo com os critérios de elegibilidade: atendimento pelo Serviço de Hematologia do HFL/RJ, ser hematológico, ter resultados positivos para hemoculturas ou culturas do cateter de longa duração. O perfil dos pacientes foi obtido mediante análise do número de positividade nas culturas quanto ao agente infeccioso identificado e em relação ao material coletado (sangue e de cateter). Foi observado, nas 70 hemoculturas analisadas, o predomínio de germes gram negativos (54,4%), destacando-se a infecção por *Klebsiella pneumoniae* (44,73%), com antibiograma evidenciando 27% de resistência à cefepime e, apesar de ser a terapia de escolha para neutropenia febril do hospital, apenas 18,8% de resistência à piperacilina com tazobactam. Já na análise dos gram positivos (41,4%), destaca-se a infecção pelo *Staphylococcus epidermidis* (58,62%), possuindo 95,3% de resistência à oxacilina, porém, nenhum exame com resistência à vancomicina. Em relação às infecções de cateteres documentadas entre os anos de 2011 e 2012, houve seis infecções, sendo quatro retirados por este motivo. Os demais foram tratados com *lock* de antibiótico, com sucesso. Após trabalho da CCIH em relação à transmissão de germes pela equipe assistente (lavagem das mãos, uso de adorno, vestimenta adequada) em 2013, apenas duas infecções relacionadas a cateteres foram descritas, sendo a última no mês de abril daquele ano. Apenas um foi retirado por infecção. Houve também redução importante de internações comparadas ao ano anterior após a intervenção citada (100 internações no ano de 2012 e 53 no ano de 2013) – a maioria das internações tendo neutropenia febril com maior prevalência (34% e 20%). A higiene da equipe assistente, cuidados com a dieta, limpeza local adequada e cultura de vigilância são itens fundamentais para redução do risco de contaminação, obtendo um menor número de infecções e menor tempo de interrupção no tratamento oncológico. Considerando que o padrão de resistência a infecções muda conforme o uso de antibióticos, microbiota hospitalar e cuidado da equipe na manipulação dos pacientes imunossuprimidos, esta análise deve ser revista periodicamente, a fim de reduzir uso excessivo de antibióticos, resistência antibiótica e internações prolongadas.

626. MANIFESTAÇÕES ATÍPICAS DO VÍRUS EPSTEIN-BARR

Lopreato FR, Campanaro CM

Faculdade de Medicina de Jundiaí (FMJ), Jundiaí, SP, Brasil

Introdução: A mononucleose infecciosa (MI) é a síndrome clínica mais bem conhecida causada pelo vírus Epstein-Barr (VEB). Ela caracteriza-se por um grande polimorfismo clínico. A apresentação clínica clássica envolve a tríade: febre alta, faringite e linfadenomegalia generalizada. Outros sinais e sintomas também podem ser encontrados: fadiga, cefaleia, náuseas, vômito, tosse, hepatoesplenomegalia, exantema maculopapular e sinal de Hoagland (edema periorbitário). As alterações laboratoriais comumente encontradas incluem linfocitose atípica, elevação de aminotransferases e bilirrubinas. A maioria dos casos de MI tem evolução benigna, mas potenciais complicações podem ocorrer, incluindo anemia hemolítica autoimune com trombocitopenia, granulocitopenia transitória, síndrome nefrótica, uveíte posterior, pericardite, miocardite e síndrome de Guillain-Barré. **Objetivos:** Descrever duas formas atípicas de apresentação de infecção pelo VEB. **Métodos:** Revisão de prontuários dos pacientes e descrição de casos clínicos. Revisão da literatura a partir de palavras-chave: Vírus Epstein Barr, Mononucleose Infecciosa, Anemia Hemolítica e Síndrome de Evans. **Relatos de casos:** Caso clínico 1: Paciente de 14 anos, feminino, caucasiana, internada com febre, leucopenia e edema periorbitário bilateral. Recebia tratamento para retocolite ulcerativa, em uso de azatioprina e mezalazina há um ano. Os exames laboratoriais iniciais demonstraram: eritrócitos = 3,75 milhões/mm³, Hb = 10,7 g/dL, Ht = 34%, VCM = 92fL, glóbulos brancos = 16.700/mm³ (12-0-85-3), plaquetas = 350.000/mm³, TGO = 31 U/L, TGP = 47 U/L; urina tipo I: sem proteinúria. Ao exame físico: BEG, descorada +/4+, edema periorbitário bilateral e em membros inferiores, indolor; fígado palpável no RCD; baço percutível, não palpável. Os resultados das sorologias foram: VEB:

IgG e IgM elevados; CMV: IgG positivo e IgM negativo; Toxoplasmose: IgG e IgM negativos; Parvovírus B19: negativo. Evoluiu com síndrome nefrótica, febre e leucopenia. Recebeu tratamento com corticoterapia e teve boa evolução clínica e laboratorial. Diagnóstico: Mononucleose Infecciosa. Caso clínico 2: Paciente masculino, 2 anos, caucasiano, com queixa de manchas roxas, apatia, anorexia e febre há dois dias. Ao exame físico, apresentava-se descorado +++/4+, icterício +/4+, fígado palpável a 6 cm do RCD, baço palpável a 8 cm do RCE, edema de membros inferiores e taquicardia. Os exames laboratoriais iniciais demonstravam: Hb = 7,6 g/dL, Ht = 23%, plaquetas = 18.000/mm³, glóbulos brancos = 18.150/mm³ (1-32-1-0-53-4-9), PCR = 31 mg/dL, TGO = 492U/L, TGP = 603U/L. No terceiro dia, os níveis plaquetários continuaram a diminuir, atingindo o valor de 8.000/mm³. Exames demonstraram reticulocitose e aumento de DHL. O mielograma apresentou hipocelularidade granulocítica hiperplasia eritroide, sem malignidade. Sorologias: VEB: IgG = 45 e IgM = 160 e micoplasma negativo. Diagnóstico: síndrome de Evans associada ao VEB. Tratado com gamaglobulina, e boa evolução clínica e laboratorial. **Discussão:** O EBV provoca um amplo espectro de doenças em seres humanos, com vários sintomas clínicos. A manifestação mais conhecida é a síndrome da mononucleose infecciosa (MI), que é muito prevalente em nosso meio. Embora a tríade clássica (febre, faringite e linfadenomegalia) seja a manifestação clínica mais comum, MI pode se apresentar de diversas formas. Sua variedade de sinais e sintomas continua a se expandir, inclusive suas apresentações atípicas. Sendo assim, deve ser considerada em diagnósticos diferenciais em doenças imunes.

627. DISTÚRBIOS DE CÉLULAS DENDRÍTICAS: LEVANTAMENTO DOS CASOS DE HISTIOCITOSE NO SETOR DE ONCOHEMATOLOGIA DO HOSPITAL FEDERAL DA LAGOA (HFL)

Rocha RC^a, Miglioli GF^b, Suhett A^a, Fernandes ALS^a, Rouxinol S^a, Vianna D^a, Maia S^a

^a Hospital Federal da Lagoa, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^b Hospital Central do Exército, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: As desordens histiocitárias são raras e variam desde lesões ósseas de resolução espontânea até doença sistêmica fatal. Acometem tanto adultos quanto crianças, com pico entre 1 a 3 anos, e incidência de 3 a 5 casos/milhão. A doença mais comum é histiocitose de células de Langerhans (LCH), seguida das não Langerhans, entre elas o xantogranuloma juvenil (XGJ) e a doença de Erdheim-Chester (DEC). Existem critérios imuno-histoquímicos e anatomopatológicos bem estabelecidos para o diagnóstico. Coloração imuno-histoquímica com antígenos de superfície CD1a e proteína S-100 e grânulos citoplasmáticos de Birbeck à microscopia eletrônica são patognomônicas da LCH. O XGJ e o DEC expressam o CD68, CD163 e fator XIIIa. Apresentação clínica varia com local e grau de envolvimento. Tem classificação dividida em acometimento multisistêmico e de um único sistema. Ossos são os locais mais acometidos, com incidência média de 70%. A doença aguda multisistêmica é mais comum em crianças menores de três anos, e indolente em crianças mais velhas e adultos. **Objetivo:** Levantamento do perfil clínico, laboratorial e epidemiológico dos casos de histiocitose atendidos no Hospital Federal da Lagoa (HFL). **Material e método:** Análise de dez prontuários de pacientes atendidos no grupo de Onco-Hematologia Pediátrica do HFL com diagnóstico de histiocitose entre 2008 a 2014. **Resultados:** Em relação ao sexo, acometeu mais meninas (3:1); média de idade ao diagnóstico de 5 anos, variando entre 4 meses e 15 anos. A relação entre os tipos Langerhans e não Langerhans ocorreu na proporção de 3:1. Todos os casos de LCH apresentaram CD1a positivos. O caso de DEC apresentou positividade para o antígeno de superfície CD68, assim como o de XGJ, conforme descrito na literatura. Na classificação clínica, seis crianças possuíam doença multisistêmica. Além disso, metade dos casos tinha acometimento cutâneo em apresentação inicial, independente da classificação posterior. DEC apresentou-se como tumor supra-selar e evoluiu com diabetes insipidus conforme a literatura médica, e a XGJ surgiu como múltiplas lesões disseminadas. Quatro casos de LCH foram tratados com o LCH III/2001 da Sociedade de Histiocitose; quatro utilizaram o LCH- 2009, e dois fizeram tratamento tópico com corticoides. Em um caso houve progressão, apesar do protocolo utilizado; iniciou-se protocolo de resgate (LCH-S-2005), com nova recaída ao final, sendo novamente feito o protocolo de salvamento como preparo para transplante. Após o término, apresentou remissão da doença, porém, não foi ao transplante, por decisão familiar, e encontra-se curada até a presente data. A XGJ teve resolução espontânea, as-

sim como na literatura. Já na DEC, foi iniciado o protocolo LCH-2009, com prednisona e vimblastina até o diagnóstico confirmatório, sendo trocado para interferon alfa 2b, com estabilização do quadro até o momento. Não houve óbito no grupo analisado. **Conclusão:** Embora a série de casos examinada seja pequena, ficou demonstrada a importante resposta ao tratamento, a maioria sem metotrexato na composição. Apesar da grande variedade clínica, demonstramos dados compatíveis com a literatura mundial. A resposta clínica não se aplica ao caso da DEC, que ainda está em tratamento quimioterápico recente, sem resposta clínica documentada.

628. COMPARISON OF INDIVIDUALS WITH HEMOPHILIA IN DEVELOPING (SÃO PAULO, BRAZIL) AND DEVELOPED COUNTRIES (TORONTO, CANADA): A CROSS-SECTIONAL STUDY

Carneiro JDA^a, Ozelo MC^b, Villça PR^a, Antunes SV^c, Brandão LR^d, Young NL^e, Hilliard P^f, Abad A^g, Blanchette VS^d, Feldman BM^h

^a Instituto da Criança e Centro de Hemofilia, Hospital de Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brazil

^b Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil

^c Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brazil

^d Division of Hematology/Oncology, The Hospital for Sick Children, Toronto, Canada

^e School of Rural and Northern Health, Laurentian University, Sudbury, Canada

^f Department of Rehabilitation Services, The Hospital for Sick Children, Toronto, Canada

^g Child Health Evaluative Sciences, Pediatrics, The Hospital for Sick Children, Toronto, Canada

^h Division of Rheumatology, The Hospital for Sick Children, Toronto, Canada

Background/Objectives: Individuals with hemophilia (IWH) in São Paulo are typically treated on-demand or alternatively with short-term prophylaxis. In contrast, IWH with severe hemophilia in Toronto are treated with primary prophylaxis. Using the ICF framework, Body Structure and Function, Activity, Participation, and Overall Health were assessed, in order to compare the burden of hemophilia in Brazil and Canada. **Methods:** 100 IWH (50 from São Paulo, Brazil; 50 from Toronto, Canada), aged 7 to 18 years, with moderate and severe hemophilia A or B, were recruited at four centers using random representative sampling. The Hemophilia Joint Health Score (HJHS), radiographs, Functional Independence Scale of Hemophilia (FISH), Activity Scale for Kids (ASK), IPAQ CHO-KLAT, and PedsQL were measured at a single study visit. **Results:** The mean age was 12.6 years (SD 2.9), with 68% severe hemophilia (< 1% FVIII or FIX) and 32% moderate (1%-5%). Most (94%) of the products used in São Paulo were plasma-derived, whereas in Toronto, 98% was recombinant. Four weeks prior to study, 48% of the São Paulo IWH experienced a bleed, compared to 16% in Toronto. The mean HJHS score in São Paulo was 15.8 (SD 13.6), and was higher than in Toronto (8.0 [SD 7.0], $p = 0.0006$). IWH from São Paulo also had higher Pettersson scores (mean diff = 5.3, $p = 0.04$). Activity as measured by the FISH (mean diff = 1.18, $p = 0.002$) and ASK (mean diff = 3.9, $p = 0.03$) was better in Toronto; however, the IPAQ was similar between the two groups. Participation and Health-related quality of life were similar when assessed by the PedsQL, but significantly higher in Toronto (mean diff = 5.4, $p = 0.03$) when assessed by the CHO-KLAT. **Conclusions:** Primary prophylaxis, as practiced in Toronto, is associated with better joint Structure & Function, as well as better Activity and Participation. The present results support the wide implementation of primary prophylaxis in developing nations.

629. MUTATIONAL STATUS AND CELLULAR EXPRESSION OF THE INTERLEUKIN-7 RECEPTOR (IL7R) IN T-ALL

Noronha EP^a, Rodrigues GOL^b, Andrade CF^a, Zampier CP^a, Pina EGT^a, Yunes JA^b, Pombo-de-Oliveira MS^a

^a Programa de Hematologia e Oncologia Pediátricos, Instituto Nacional do Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^b Centro Infantil Boldrini, Campinas, SP, Brazil

Background: Signaling mediated by IL-7 and IL7R is essential for normal T-cell development and homeostasis, stimulating hematopoietic stem cell differentiation into lymphoid progenitor cells and prolifera-

tion. Evidence indicates that the IL7R receptor may also play a significant role in promoting leukemogenesis. Analysis of the complete coding sequence of IL7R showed that 6-10% of T-ALL cases had mutations that exclusively affected exon 6, in the juxtamembrane-transmembrane domain. Moreover, the low expression of IL7R was related to therapeutic failure and relapse. This study evaluated the status of the IL7R exon 6 gene in T-ALL and the cellular expression of IL7-R (CD127) receptor antigens in order to test correlations of molecular and cellular alterations. **Patients and methods:** A series of 150 T-ALL patients (≤ 18 years of age) ascertained from 2005 to 2014 prior to any treatments were evaluated for immunophenotype and somatic gene mutations according to standard techniques. Additionally, mutations in IL7R exon 6 were evaluated by direct sequencing. The cellular surface levels of IL7R factor were quantified from T-blasts cell by multiparametric flow cytometry (M-FCM). In the panel of monoclonal antibodies, anti-CD127 were included in the four-color M-FCM. Positivity was evaluated for CD127/CD7 in blasts in CD45 Interm/low gate (when any marker expressed $\geq 20\%$ of blasts cells). To compare the distribution of categorical variables, Fisher's exact test was used; to test differences in the continuous variables, the Mann-Whitney U test was used to compare two groups (pos/neg), and the Kruskal-Wallis test was used compare more than two groups. p -values of < 0.05 were considered statistically significant. **Results:** IL7R gene mutations were found in 7.3% of cases (11/150), representing subtypes T-II ($n = 1$), T-III ($n = 6$), T-IV ($n = 1$), and two cases with mixed phenotype acute leukemia (MPAL) myeloid/T; one case could not be classified according to maturation profile; no association was observed between T-ALL with IL7R mutation and SIL-TAL1 rearrangement ($p = 0.47$), whereas the association with HOX11L2-BCL11B fusion gene was found in six of 11 patients ($p < 0.001$). The analysis by M-FCM showed variable levels of cellular expression of CD127, with a median 42.0 (0-97). Fifty-five of 70 cases (78.6%) had CD127 positive blast cells. They were associated with lower WBC ($< 108 \times 10^6/L$, [$p < 0.01$]). No statistical differences were found for CD127 expression according to T-ALL subtypes, nor with IL7R mutated cases ($p = 0.8$), thus far. **Conclusion:** Membrane cellular expression of IL7R is not influenced by IL7R exon 6 mutation in T-ALL. Apparently, the two aberrations (IL7R mutation and SIL-TAL1 rearrangement) are mutually exclusive; however, the association with the HOX11L2-BCL11B fusion gene was statistically significant. The prognostic value of these associations requires further analysis.

630. PERFIL IMUNOFENOTÍPICO DE CASOS LLA-T PEDIÁTRICAS COM MUTAÇÕES NO GENE FLT3: COMPROMETIMENTO COM PERFIL IMATURO E MADURO COM ENVOLVIMENTO DA LINHAGEM GAMA-DELTA

Noronha EP, Pina ETG, Zampier CP, Pombo-de-Oliveira MS

Programa de Hematologia e Oncologia Pediátricos, Instituto Nacional do Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

O receptor FLT3 (CD135) e c-KIT (CD117) contribuem para a proliferação das células hematopoiéticas e são expressos em altos níveis nas células multipotentes. Mutações no gene FLT3 são mais frequentes em leucemia mieloide aguda do que em leucemia linfoblástica aguda (LLA). Estudos sugerem que a associação de CD117 e fenótipo imaturo podem identificar sub clones em LLA-T que possuem mutações no FLT3. Com o objetivo de estudar estas associações, avaliamos a presença da mutação e correlacionamos com o perfil imunofenotípico e a expressão do CD117 e do CD135 em blastos de LLA-T pediátricas. **Pacientes e métodos:** Uma série de 157 casos de LLA-T (≤ 18 anos), diagnosticados no período de 2005 a 2014, foi reanalisada e submetida a rastreamentos de mutação no gene FLT 3 (duplicação *in tandem*, DIT) por PCR pela amplificação dos exons 11 e 12. Ao painel de análises imunofenotípicas (citometria de fluxo Multiparamétrica, CFM), foram adicionados os anticorpos monoclonais para receptores CD135 (FLT3) e CD117 (c-Kit), e marcadores de linhagem mieloide. **Resultados:** Mutações no FLT3 foram observadas em 5% (8/157) dos casos. A expressão do CD117 foi observada em 22% (19/86) dos casos de LLA-T, sendo que a maioria dos casos positivos para o CD117, 70,5% (12/19), apresentaram o imunofenótipo de células T imaturas precoces (ETP), caracterizados pela baixa expressão e/ou ausência do CD1a, CD5 e CD8, e expressão de marcadores de células-troncos (HLA-DR, CD34) e marcadores mieloide (CD13, CD33). Observamos que, dentro deste grupo de pacientes com o perfil imunofenotípico de ETP e expressão do CD117, 33% (4/12) apresentaram muta-

ção no gene *FLT3*, e ainda se pode afirmar que 50% (4/8) dos casos com mutações no *FLT3* apresentaram o fenótipo imaturo de ETP e expressão do CD117. Observamos, também, que um caso com o perfil imunofenotípico de leucemia aguda de fenótipo misto (LAFM) mielóide/T apresentou expressão do CD117 e apresentou o *FLT3* mutado, pois foi positivo para o CD3 intracitoplasmático e MPO. Curiosamente, observamos que 37,5% (3/8) dos casos com *FLT3* mutado apresentaram um fenótipo mais maduro, sem a expressão do CD117 e com expressão baixa do CD1a (menos de 50% de células positivas), e ainda dentro destes três casos positivos para o CD1a, dois casos expressaram o CD3 na membrana e o receptor de células T (TRC) da linhagem gama delta. O terceiro caso não foi testado para este receptor. O CD135 foi positivo em 11% dos casos testados (10/86), porém, sem concentração em nenhum perfil imunofenotípico específico; apenas dois casos com *FLT3* mutado foram positivos para o CD135, um caso com o perfil de ETP e o outro com imunofenótipo maduro. **Conclusão:** Embora observada uma alta frequência de mutações do gene *FLT3* em casos com o imunofenótipo de ETP e expressão do CD117, demonstramos que esta mutação pode acontecer também em perfis imunofenotípicos mais maduros, que não apresentam a expressão do CD117 e que parecem ter comprometimento com a linhagem gama delta. Casos de LLA-T com este perfil e mutações do *FLT3* ainda não foram descritas na literatura. As mutações do gene *FLT3* parecem não ter associação com a expressão do CD135.

631. SARCOMA GRANULOCÍTICO VAGINAL E OCULAR NA ADOLESCÊNCIA – RELATO DE CASO

Klinger PHDS, Morais ALL, Leal DP, Oliveira CP, Valera ET, Scrideli CA

Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

Sarcoma granulocítico (cloroma) é um tumor de precursores mielóides em sítio extramedular. É complicação de leucemias mielóides agudas e crônicas. Apesar de poder surgir em qualquer lugar, o envolvimento vaginal concomitante com ocular é raro. Relatamos um caso de tumor vaginal e ocular associado a leucemia mielóide aguda e seus achados de imagem na ressonância magnética, citogenética, imunofenotipagem e resposta à quimioterapia. Sarcomas granulocíticos são tumores extramedulares raros de células mielóides precursoras malignas, sendo, na maioria das vezes, complicação de síndromes mieloproliferativas. São também denominados cloromas, em decorrência da grande quantidade da enzima mieloperoxidase contida nos grânulos das células tumorais, dando-lhes uma coloração esverdeada. Esses tumores tendem a se localizar nos ossos e tecido perineural; entretanto, podem crescer em qualquer lugar. Envolvimento vaginal e ocular é raramente descrito. Há poucos relatos na literatura sobre as manifestações do sarcoma granulocítico. Relatamos os achados do sarcoma granulocítico ocular e vaginal em uma adolescente de 14 anos portadora de leucemia mielóide aguda. **Relato de caso:** Em dezembro de 2013, solicitada avaliação para Hematologia Pediátrica do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto. O caso tratava de uma adolescente de 14 anos. Há 15 dias, aparecimento concomitante de lesão ocular e vaginal, inicialmente discretamente. Apresentou caráter progressivo, chegando à dimensão de acometimento bilateral de grandes lábios e o acometimento ocular com exoftalmia importante. Citologia do sangue periférico durante a investigação demonstrava 40% de blastos. Ressonância nuclear magnética (RNM) de olhos e região genital revelava formação expansiva que era compatível com neoplasia. Realizado então mielograma, que revelou 32% de blastos de tamanho pequeno, citoplasma basofílico com grânulos, alguns com projeções citoplasmáticas, cromatina intermediária e ausência de bastões de Auer. Mieloperoxidase positiva. Imunofenotipagem foi positiva para os marcadores: CD117, HLADr, CD13, CD7, CD33, CD34. Foram negativas para os marcadores: CD15, CD56, CD19, CD11b, CD42a, CD64, CD11c, CD14. Não foram observadas translocações desfavoráveis pelo método de PCR. O cromossomo Filadélfia era ausente. Estes dois achados contraindicavam o transplante de medula óssea no momento do diagnóstico. Diagnóstico como leucemia mielóide aguda M2; assim, seguiu o protocolo utilizado pelo serviço: protocolo Norueguês para tratamento de leucemia mielóide (Nopho); com apenas cinco dias do primeiro curso de quimioterapia, já não era mais possível ver os cloromas em regiões descritas. Após dois meses, foram repetidos os exames de imagem controle, que não identificaram lesão residual. Término de tratamento em julho de 2014, com seguimento ambulatorial em Hematologia Pediátrica.

632. O USO DO TACROLIMUS NA ANEMIA APLÁSTICA – RELATO DE DOIS CASOS

Oliveira CP, Morais ALL, Klinger PHDS, Leal DP, Valera ET, Scrideli CA

Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

O uso da ciclosporina em pacientes com aplasia de medula óssea é conhecido e amplamente empregado; entretanto, o uso de outros imunomoduladores ainda é pouco estudado. O primeiro relato do uso do tacrolimus na anemia aplásica foi publicado na revista *Pediatr Blood Cancer*, no ano de 2009. Baseados neste estudo, o uso do tacrolimus como tratamento para anemia aplásica adquirida foi a opção terapêutica em dois de nossos pacientes. O tacrolimus é um inibidor da calcineurina, que é uma proteína ativadora dos linfócitos-T e, desta forma, causa imunossupressão primária no paciente. Nosso objetivo é apresentar dois relatos de casos que demonstraram resposta clínica ao uso de tacrolimus superior à observada ao uso da ciclosporina. Para tanto, foi realizada a revisão dos prontuários e correlato com a literatura. Trata-se de um paciente do sexo masculino, diagnosticado aos 14 anos de idade com anemia aplásica moderada, em maio de 2013, que manifestava-se como plaquetopenia persistente, com sangramentos leves a moderados, raramente espontâneos, e também de uma paciente do sexo feminino, com diagnóstico de anemia aplásica grave aos 16 anos, em fevereiro de 2013, em outro serviço, encaminhada para nosso Hospital em maio de 2013. Esta apresentava-se com plaquetopenia severa associada a sangramentos espontâneos, anemia e neutropenia, com necessidade transfusional recorrente. Ao diagnóstico, a paciente do sexo feminino apresentava alteração da função renal, que foi associada ao uso de medicamentos nefrotóxicos anteriormente ao diagnóstico. Usamos como referência para indicação de transfusão de hemoglobina menor que 8 g/dL e contagem de plaquetas inferior a 20.000/mm³ ou em caso de sangramento. Previamente ao uso do tacrolimus, dada a ausência de doadores de medula óssea compatíveis aos pacientes, ambos realizaram tratamento com imunoglobulina antitímica e ciclosporina. O início da ciclosporina foi três e quatro meses após o diagnóstico, durante dez e três meses, no paciente masculino e na paciente feminina, respectivamente. Evoluíram com ausência de resposta e alteração leve da função renal. O paciente do sexo masculino manteve necessidade de transfusão de plaquetas, e a outra paciente manteve quadro de aplasia de medula óssea grave, com necessidade de transfusão de plaquetas e hemácias semanal. Após um ano do diagnóstico, foi iniciado o uso do tacrolimus para ambos, na dose de 0,15 mg/kg/dia, com ajuste de acordo com o nível sérico e função renal. Objetivamos manter o nível sérico do tacrolimus entre 5-10 ng/dL. Evoluíram com melhora progressiva da função renal a níveis normais e redução da necessidade transfusional. O paciente do sexo masculino tornou-se independente de transfusões durante oito semanas, por ausência de sangramento e estabilidade dos valores plaquetários em torno de 20.000/mm³ e hemoglobina mantida entre 7,5-8,5 g/dL. A paciente do sexo feminino evoluiu com melhora clínica satisfatória, com redução da necessidade transfusional de semanal para mensal, ausência de sangramentos e resolução da neutropenia. Atualmente, a avaliação clínica é feita quinzenalmente, e o estudo da função renal e dosagem de nível sérico de tacrolimus, mensalmente. Os dois pacientes encontram-se em esquema de quelação de ferro sérico com pulsos de desferoxamina, mensalmente. Ambos são paralelamente acompanhados pelo serviço de Nefrologia do mesmo hospital.

633. PERFIL DE RESPOSTA AO TRATAMENTO DE PRIMEIRA LINHA PARA PTI EM CRIANÇAS NO HOSPITAL FEDERAL DA LAGOA ENTRE 2005 E 2014

Fernandes ALS, Fonte AS, Rocha RG, Rouxinol ST, Santana B, Wiggers C

Hospital Federal da Lagoa, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: O objetivo do tratamento da PTI é conseguir uma contagem de plaquetas que esteja associada a uma homeostase adequada. Para isso, são usados tratamentos de primeira linha, como: imunoglobulina humana, corticoide, imunoglobulina anti-D, pulsoterapia com metilprednisolona, ou de segunda linha: rituximabe, dexametasona em alta dose e esplenectomia. **Objetivo:** Avaliar o índice de resposta ao tratamento de primeira linha realizado no HFL em 83 pacientes, entre 2005 a 2014. **Material e método:** Foram analisados 83 prontuários, escolhidos ao acaso, que deram entrada neste serviço entre 2005 e 2014. **Resultados:** O tratamento foi instituído nos casos de contagem de plaquetas abaixo de 10.000 com ou sem sangramentos e menos de 20.000 plaquetas com sangramento ativo, em

um total de 58 (69,8%) dos casos. Optou-se por imunoglobulina, na dose máxima de 2 g/kg, em 38 (45,78%) pacientes; corticoide oral e prednisolona na dose de 1 mg/kg/dia em 18 (21,6%); imunoglobulina anti-D em dois (2,4%); pulsoterapia em um (1,2%), e imunoglobulina associada a corticoide oral e transfusão plaquetária em um (1,2%). Em 25 (30,1%) pacientes, não foi necessário iniciar tratamento, mantendo-se acompanhamento ambulatorial. Entre os pacientes que realizaram segunda linha de tratamento, três (3,6%) utilizaram rituximabe, dois (2,4%) danazol, um (1,2%) vincristina, e um (1,2%) esplenectomia. Foi observada anemia hemolítica nos dois casos em que realizamos imunoglobulina anti-D, e, em um caso houve, aumento significativo da glicose, em consequência do uso de corticoide oral. Não foi observada nenhuma reação à imunoglobulina, e não foi registrado nenhum óbito. Entre os pacientes que realizaram imunoglobulina humana, 18 (47,3%) evoluíram com resolução completa após um ciclo (até três dias, com dose total máxima de 2 g/kg) e um (2,6%) apresentou resolução após dois ciclos. Entre os pacientes que realizaram corticoide oral na dose de 1 mg/kg/dia durante 21 dias, sete (38,8%) apresentaram resolução, enquanto 10 (55,5%) não evoluíram para tal. Em um caso (5,5%), houve abandono do acompanhamento. O paciente que realizou pulsoterapia com metilprednisolona não apresentou resolução. Entre os pacientes que realizaram terapia de segunda linha, nenhum apresentou resposta completa, mais que 100.000 plaquetas. **Discussão:** Utilizamos imunoglobulina humana como primeira escolha de tratamento. Isso ocorre por termos a medicação prontamente disponível em nosso hospital, por não verificarmos reações adversas com o uso da mesma, pelo fato de muitos pacientes serem admitidos à noite ou nos fins de semana, o que impossibilita realizar mielograma pré-corticoide (protocolar em nosso serviço) e, principalmente, por verificarmos uma melhor resposta com menos efeitos adversos. O único caso tratado com imunoglobulina, corticoide e transfusão plaquetária foi em virtude da hemorragia subdural e epidural, que necessitou de cirurgia para drenagem do hematoma. O caso em que foi realizada pulsoterapia como escolha inicial já havia realizado tratamentos prévios no local de origem. **Conclusão:** Esta é uma pequena amostra de casos. São necessários mais estudos para avaliar o perfil real das PTIs e tentar adequar cada vez mais o tratamento ao paciente, tentando minimizar os efeitos adversos e otimizar o tempo de resposta. Esperamos que, com os avanços nas pesquisas, seja possível, cada vez mais, traçar um perfil de tratamento mais específico.

634. PROFILAXIA E TERAPIA ANTIMICROBIANA E ANTIFÚNGICA EM TRANSPLANTES PEDIÁTRICOS NO BRASIL

Sousa A^{a,b,c}, Seber A^d, Mauad M^e, Bonfim C^f, Jr LGD^g, Daudt LE^h, Eid Kⁱ, Fernandes JF^j, Kuwahara C^k, Passos R^l, Vieira AK^m, Zecchin VGⁿ, Nucci M^c

^a Grupo de Trabalho de TMO em Pediatria, Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea (SBTMO), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^b Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica (SOBOPE), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

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

^d Hospital Samaritano, São Paulo, SP, Brasil

^e Hospital Amaral Carvalho, Jaú, SP, Brasil

^f Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brasil

^g Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

^h Hospital das Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil

ⁱ Centro Infantil Boldrini, Campinas, SP, Brasil

^j Instituto de Tratamento do Câncer Infantil (ITACI), Instituto da Criança, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

^k Hospital Pequeno Príncipe, Curitiba, PR, Brasil

^l Hospital Brigadeiro, São Paulo, SP, Brasil

^m Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

ⁿ Instituto de Oncologia Pediátrica (IOP), Grupo de Apoio ao Adolescente e à Criança com Câncer (GRAACC), Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

Infecções são importante causa de morbimortalidade associada aos TCTH. Estudos clínicos randomizados demonstraram benefício de profi-

laxia antibiótica nos TCTH em adultos, mas não existe nenhuma recomendação formal para pacientes pediátricos. Além disso, o uso de profilaxia pode levar à seleção de microrganismos multirresistentes e a infecções potencialmente mais graves. O Grupo de Trabalho de TCTH em Pediatria da SBTMO/SOBOPE elaborou, assim, questionário para compreender a prática clínica em nosso País e embasar um projeto prospectivo de profilaxia antimicrobiana. **Método:** Questionário sobre profilaxia e terapia empírica de neutropenia febril após TCTH pediátrico enviado por e-mail a todos os participantes do Grupo de Trabalho. **Resultados:** Onze centros responderam ao questionário. Em conjunto, esses centros realizaram 234 transplantes em menores de 19 anos de idade no ano de 2013, sendo 29% autólogos, 31% alogênicos aparentados, 34% não aparentados e 6% haploidentícos. Esses centros têm 81 leitos disponíveis para Pediatria; 78% dispõem de filtro HEPA, e 90% dos leitos são individuais. Antibiótico profilático é utilizado rotineiramente em TCTH alogênicos e autólogos em quatro centros (quinolona-3 e betalactâmico-1). Quinolona profilática é feita somente nos TCTH alogênicos em um centro; em outro, somente nos TCTH alogênicos para imunodeficiência, com cordões e haploidentícos, e, ainda, em outro centro, somente para anemias aplásticas. Cinco dos 11 centros não utilizam nenhuma profilaxia antibiótica. No primeiro episódio febril, antibioticoterapia empírica é realizada com monoterapia em 8/11 centros, sete deles com cefepima. Cultura de vigilância para pesquisa de agentes multirresistentes só não é realizada em um centro. Cinco instituições associam vancomicina ao esquema empírico inicial para pacientes colonizados por MRSA, e sete, cobertura para Gram negativos multirresistentes para pacientes colonizados por esses microrganismos. As rotinas de coleta de hemoculturas em pacientes febris são bastante diversificadas entre os centros. Em caso de febre persistente, seis serviços acrescentam cobertura para Gram positivos, caso não esteja em uso, e 10 trocam a cobertura para Gram negativos. A profilaxia com fluconazol para todas as modalidades de TCTH é realizada em nove centros, e com micafungina, em um. Galactomana 2-3 vezes por semana é realizada em nove centros; somente um não dispõe deste teste. A terapia antifúngica é realizada de forma preemptiva em 10 centros, e seis utilizam a mesma rotina em TCTH autólogo e alogênico. O antifúngico mais comumente utilizado é a anfotericina B desoxicolato. Concluímos que existe grande heterogeneidade nas rotinas profiláticas, terapêuticas e de vigilância infecciosa entre estes centros, que realizam grande parte dos TCTH pediátricos do Brasil. Nosso estudo prospectivo multicêntrico poderá fornecer evidências científicas para a indicação ou não de antibiótico profilático em Pediatria.

635. PREMATURIDADE E BAIXO PESO: INFLUÊNCIA NOS PARÂMETROS HEMATOLÓGICO E BIOQUÍMICO EM RECÉM-NASCIDOS DE UMA MATERNIDADE PÚBLICA DE MANAUS (AM)

Brito RS^a, Souza TS^b, Amorim JEM^b, Solimanou AG^b, Araújo ROV^b, Cruz MA^b, Barros LML^a, Moreira LW^a, Normando RN^a, Neto JPM^b

^a Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM), Manaus, AM, Brasil

^b Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus, AM, Brasil

Nos últimos anos, o número de nascimentos prematuros aumentou significativamente e, com isso, o baixo peso do neonato. A prematuridade e baixo peso ao nascer estão associados a diversas causas: má formação uterina, alcoolismo, tabagismo, infecções do trato genito-urinário e má alimentação. Diversos motivos relacionados à prematuridade fetal acarretam, nos dias atuais, uma busca das principais causas de partos prematuros, na intenção de prevenir problemas correlacionados com o mau desenvolvimento fetal. O presente estudo investigou os perfis hematológico (hemograma completo) e bioquímico (perfis hepático, renal, glicemia e níveis lipêmicos) do cordão umbilical de todos os recém-nascidos (RN) do Instituto da Mulher Dona Lindu (IMDL), da cidade de Manaus (AM). O período de coleta abrangeu os meses entre janeiro a julho de 2014. A coleta ocorreu de modo randomizado, totalizando uma população de 603 RNs, com faixa etária entre 13 e 42 anos (mães), ressaltando que todas realizaram regular pré-natal, com, no mínimo, duas visitas ao médico pediatra. Dados demográficos, histórico de entrada e saída, evolução, história clínica, tipo de parto e peso ao nascer foram obtidos pela revisão dos prontuários médicos das mães e de seus respectivos filhos. Nossos dados demonstraram que 380 (63,02%) RNs foram do sexo masculino. Do total de 603 RNs, 108 (18,6%) nasceram de partos prematuros, sendo dois (1,86%) de 24 semanas, 14 (12,96%) de 28 semanas e 92 (85,18%) de 32 se-

manas. Ambos neonatos de seis meses foram do sexo masculino e apresentaram partos relacionados por alterações na quantidade de líquido amniótico. Oito (1,32%) dos RNs apresentaram baixo peso de alto risco (< 1.500g); destes, um foi de 24 semanas e teve peso de 900 gramas, e os outros sete, de 28 semanas, com peso médio de 1.350g. Excetuando-se estes da análise, o peso entre os gêneros diferiu estatisticamente (feminino $(3,11 \pm 0,61\text{g})$, masculino $(3,29 \pm 0,62\text{g})$, $p = 0,035$). Correlações entre prematuros e a termo com os dados hematológicos e bioquímicos demonstraram significância estatística para dosagem de desidrogenase láctica ($p = 0,022$), contagem de plaquetas ($p < 0,001$), número de hemácias ($p = 0,044$), número de leucócitos (0,004) e segmentados ($p = 0,039$). Em correlações entre a variável idade e baixo peso, verificou-se que as adolescentes com idade abaixo dos 15 anos apresentaram associação positiva para o risco de baixo peso ($p = 0,03$), com *odds ratio* (OR) 1,65 vezes maior do que adolescentes de 16 a 18 anos. Nossos resultados demonstram frequência baixa de RNs com alto risco de peso ao nascer; podemos ressaltar que as gestantes tiveram um bom acompanhamento pré-natal, o que ajudou na prevenção de fatores de riscos, bem como no diagnóstico de qualquer alteração da saúde da gestante e/ou dos RNs. Passadas orientações às mães para alívio dos desconfortos. Entendemos que estes dados possam contribuir em um acompanhamento adequado e correto para um bom desenvolvimento dos RNs prematuros, possibilitando melhor conhecimento e percepção, de forma que possam ser encaminhados à intervenção precocemente, caso seja necessário, além de diminuir possíveis desconfortos às mães durante e após o período puerperal.

636. O PAPEL DE NEUROTROFINAS SOBRE A PROLIFERAÇÃO CELULAR DE LEUCEMIAS PEDIÁTRICAS

Deyl AVS^a, Casagrande PR^b, Santos RPD^{b,c}, Heinen TE^b, Marques RF^a, Loss J^{a,b,c}, Brunetto AL^{b,c,d}, Roesler R^{b,d,e}, Farias CB^{b,c,d}

- ^a Serviço de Oncologia Pediátrica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil
- ^b Laboratório de Pesquisas em Câncer, Centro de Pesquisas Experimentais, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil
- ^c Instituto do Câncer Infantil do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil
- ^d Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia Translacional em Medicina (INCT-M), Porto Alegre, RS, Brasil
- ^e Laboratório de Neurofarmacologia e Biologia de Tumores Neurais, Departamento de Farmacologia, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil

As leucemias constituem 30% dos tumores pediátricos, sendo as neoplasias mais frequentes em menores de 15 anos. Apesar da elevada taxa de cura, não é raro ocorrer resistência à quimioterapia. Além disso, efeitos colaterais tardios incluem déficit de crescimento, insuficiência cardíaca e danos neurocognitivos. Isto demanda novas terapias com ação seletiva sobre alvos moleculares específicos. As neurotrofinas e seus receptores de quinase relacionados a tropomiosina (*tropomyosin-related kinase*, ou Trk) são importantes reguladores da sobrevivência, desenvolvimento e plasticidade neuronais, e estão grandemente envolvidas na oncogênese. O melhor entendimento do papel destas em leucemias poderá permitir o desenvolvimento de um tratamento mais eficaz, a adequação deste aos grupos de risco, a diminuição dos efeitos tardios e a identificação precoce dos pacientes com pior prognóstico. Este estudo visou avaliar os efeitos de neurotrofinas e seus antagonistas sobre a viabilidade e proliferação celulares de culturas primárias durante o período de indução (D0, D15, D35). Todos os pacientes assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. As coletas de sangue periférico e/ou medula óssea ocorreram nas avaliações dos parâmetros clínicos dos pacientes, minimizando riscos e desconfortos. Estas aconteceram ao diagnóstico (D0) e nos dias 15 e 35. Realizou-se a separação dos linfócitos pelo método de Ficoll-paquet, seguido pelo tratamento das células com BDNF 50 ng/mL (Sigma, B3795), NGF 50 ng/mL (Sigma, SRP3015) e K252 a 100nM (Sigma, 05288), durante 72 horas. Depois, avaliou-se, pelo método de contagem com exclusão por *Trypan Blue* (Freshney e colaboradores, 1994) a viabilidade e proliferação celulares. Até o momento, oito pacientes foram incluídos no estudo. Os tratamentos com K100nM reduziram significativamente a viabilidade e proliferação celulares em comparação aos controles nos momentos D0 e D35. Os tratamentos com NGF 50 ng/mL também reduziram a viabilidade e proliferação celulares em comparação aos controles em D15 e D35.

Nossos resultados preliminares demonstram que tanto neurotrofinas quanto antagonistas de seus receptores inibem a viabilidade e proliferação celulares dos cultivos primários de pacientes diagnosticados com leucemia linfocítica aguda. Mais estudos serão necessários para investigar as vias de sinalização envolvidas nestes processos, e o efeito das neurotrofinas combinadas a quimioterápicos utilizados na clínica médica.

637. AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DE BDNF EM LEUCEMIAS PEDIÁTRICAS

Deyl AVS^a, Portich J^b, Goulart BK^b, Gregianin LJ^a, Selistre S^a, Meneses CF^a, Brunetto AL^{b,c,d}, Gatiboni T^a, Loss JF^{a,c}, Roesler R^{b,d,e}, Farias CB^{b,c,d}

- ^a Serviço de Oncologia Pediátrica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil
- ^b Laboratório de Pesquisas em Câncer, Centro de Pesquisas Experimentais, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil
- ^c Instituto do Câncer Infantil do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil
- ^d Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia Translacional em Medicina (INCT-M), Porto Alegre, RS, Brasil
- ^e Laboratório de Neurofarmacologia e Biologia de Tumores Neurais, Departamento de Farmacologia, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil

As leucemias linfocíticas agudas são as neoplasias mais frequentes na infância e na adolescência, e correspondem a 30 % de todos os tumores nessa faixa etária. As neurotrofinas e seus receptores são importantes reguladores da sobrevivência, desenvolvimento e plasticidade neuronal, e estão grandemente envolvidas no processo oncogênico; entretanto, em leucemias, assim como na hematopoiese normal, não está claramente definido o papel das neurotrofinas e seus receptores. Por isso, analisar o papel das neurotrofinas poderá permitir o desenvolvimento de um tratamento mais eficaz ou mesmo a identificação de possíveis marcadores diagnósticos ou prognósticos nesta neoplasia. O objetivo deste trabalho é avaliar os níveis de BDNF em pacientes pediátricos com leucemias e em pacientes sem neoplasia, correlacionando os resultados com os dados clínicos dos pacientes. Para este estudo, foram analisadas amostras de sangue periférico e/ou medula óssea de pacientes diagnosticados no Serviço de Oncologia Pediátrica do HCPA e de pacientes pediátricos sem neoplasia que realizaram exames laboratoriais de rotina no Hospital Parque Belém. Para análise de BDNF, foi utilizado um kit de imunoenensaio enzimático tipo sanduíche (Chemicon International, ChemicKine, USA, nº catálogo: CYT306). Foram considerados significativos resultados com $p < 0,05$ quando analisados por GEE, seguido pelo teste *post-hoc* de Bonferroni. Até o presente momento, foram incluídos 90 pacientes no estudo, sendo 48 diagnosticados com leucemias e 42 do grupo controle. Não houve diferença entre os níveis de BDNF quando comparados às variáveis sexo e idade entre os grupos; entretanto, os pacientes diagnosticados com leucemias têm níveis menores de BDNF em relação aos pacientes sem neoplasia. Mais dados clínicos dos pacientes estão sendo analisados, para verificar se BDNF poderá ser um possível marcador de prognóstico em leucemias pediátricas.

638. ALTERAÇÕES ÓSSEAS EM PACIENTES COM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA/ SÍNDROME MIELODISPLÁSICA E SÍNDROME DE DOWN

Dacoregio JS, Winneschhoffer APFF, Neto DF, Lima DA, Silva DB, Costa I, Lima MC, Costa TE, Teodósio SM

Hospital Infantil Joana de Gusmão, Florianópolis, SC, Brasil

Introdução: Pacientes com síndrome de Down apresentam um risco maior de desenvolvimento de leucemias, sendo maior sua incidência nos primeiros quatro anos de vida. A maioria dos casos pode ser de difícil diagnóstico, por causa da apresentação clínica complexa. Anormalidades ósseas, como periostite simétrica bilateral e lesões osteolíticas são manifestações raras. **Objetivo:** Relatar manifestações ósseas incomuns em dois pacientes com difícil diagnóstico de leucemia mieloide aguda/ síndrome mielodisplásica e síndrome de Down. **Relato de caso:** Caso 1: C.A.B., 3 anos e 7 meses, feminina, branca, portadora de síndrome de Down. História de 20 dias com inapetência. Negava febre ou dor óssea. Ao exame físico, sem visceromegalias, linfonodos em região inguinal bilateral, sendo o maior 0,8 cm. Exames iniciais com anemia (8,4), neutropenia (730) e plaquetopenia (10.000). Na investigação, radiografia com reações

periosteais metadiáfisárias ulnares, radiais, umerais, femurais, tibiais e fibulares, bilateralmente. Presença de fibrose e 9% blastos mieloides em medula óssea. O diagnóstico definitivo foi estabelecido em 50 dias. Iniciado Protocolo LMA SD 2009, além do alendronato. Caso 2: G.M.D.S., 3 anos e 7 meses, masculino, branco, portador de síndrome de Down. História de 15 dias com febre, linfodomegalia e dor óssea, com diminuição dos movimentos em membros inferiores. Ao exame, choroso à movimentação, sem visceromegalias e linfonodos inguinais bilaterais, com cerca de 1-2 cm. Exames iniciais com anemia (6,3) e plaquetopenia (14.000). Nos exames de imagens, presença de linfonodos mediastinais, retroperitoneais, ilíacos e inguinais. Presença de derrame articular pequeno, com sinais de sinovite nos quadris e articulações sacroilíacas. Radiografias com alterações metafisárias em fêmures bilateralmente, quadril, úmeros e lesões osteolíticas em coluna e em tibia proximal esquerda. Realizou um ciclo quimioterápico para neuroblastoma pela presença de massa paravertebral à direita em L1 e dor óssea importante. Presença de fibrose e necrose medular com 9,5% de blastos mieloides. O diagnóstico definitivo foi estabelecido em 90 dias. Iniciado Protocolo LMA SD 2009, além do alendronato. **Discussão:** O diagnóstico de leucemia mieloide aguda em pacientes com Down pode ser difícil, em virtude da ampla variedade de manifestações hematológicas relacionadas à síndrome. Além disso, pode ser confundido com tumores sólidos metastáticos. O acometimento ósseo é raro e difere dos relacionados às leucemias em pacientes pediátricos sem Down.

639. GENOTYPE-PHENOTYPE CORRELATION IN FOUR BRAZILIAN PATIENTS WITH WISKOTT-ALDRICH SYNDROME

Medina SS^a, Siqueira LH^a, Vilela MMS^b, Ozelo MC^{a,c}

^a Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia do Sangue (INCT Sangue), Centro de Hematologia e Hemoterapia de Campinas (HEMOCENTRO Campinas), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil

^b Departamento de Pediatria, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil

^c Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil

Introduction: Wiskott-Aldrich syndrome (WAS) is a rare X-linked recessive disorder characterized by thrombocytopenia with small platelets, eczema, recurrent infections, and an increased risk of autoimmunity and malignancy. In this syndrome, the gene of Wiskott-Aldrich syndrome protein (WASP) is affected; it is located on chromosome X-p11.22-p11.23, comprises 12 exons, and encodes for a protein of 502 amino acids. WASP is selectively expressed in hematopoietic cells and is involved in cell signaling and reorganization of the cytoskeleton. **Patients and methods:** This study collected peripheral blood samples from four patients and their mothers, performed genomic DNA extraction from the leukocyte pool, and sequenced the WASP gene, in order to correlate the mutational status of the gene with clinical manifestations in each case. **Results:** Case 1: JCM, male, 4 years old, with mild hemorrhagic manifestations since 9 months old, with no family history of bleeding or thrombocytopenia. He had platelet counts ranging from 23 to 208 x 10⁹/L and low mean platelet volume (MPV), ranging from 5.6 to 6.5 fL (lower normal limit: 7 fL). He did not show any evidence of immunodeficiency or eczema. Molecular analysis of the WASP gene identified a missense mutation in exon 2, resulting in an amino acid change (p.T45M) in the patient and his mother. Case 2: JCF, male, 18 months old, with severe thrombocytopenia (< 20 x 10⁹/L) and severe hemorrhagic history, frequently requiring platelet transfusions. He also displayed serious immunodeficiency and extensive eczema. Upon molecular investigation, the presence of p.E133K mutation was detected in exon 4 of the WASP gene in the patient and his mother. Case 3: PLSV, male, 2 years old, with severe microthrombocytopenia (platelet counts from 7 to 33 x 10⁹/L) and mucocutaneous bleeding episodes, eczema, and neutropenia with recurrent infections. Molecular assessment of the WASP gene in the patient revealed a T deletion in exon 10, leading to a frame shift (p.R336fsX444). His mother did not have the mutation. Case 4: MFB, male, 2 years old, presenting with trauma-related petechiae and ecchymoses, and thrombocytopenia with small platelets (platelet count ranging from 7 to > 100 x 10⁹/L, and MPV = 6.0 fL). He had never had spontaneous bleeding episodes, eczema, or recurrent infections. Molecular

assessment of WASP gene revealed a missense mutation in exon 2, leading to a Pro>Leu amino acid change (p.P58L) in the patient and his mother. **Discussion and conclusion:** WAS implicates a spectrum of clinical manifestations, ranging from mild thrombocytopenia or neutropenia to severe cases of thrombocytopenia with low mean platelet volume, eczema, immunodeficiency, and increased susceptibility to autoimmune diseases and cancer. Generally, milder manifestations of the syndrome are associated with mutations in exons 1 and 2 of the WASP gene, as observed in the first and fourth cases described. More severe manifestations, such as those observed in cases 2 and 3, are caused by mutations affecting other regions of the gene, occurring predominantly in its downstream half. Thus, mutational status and the clinical presentations of these patients are in agreement with previous data from literature, confirming that the clinical phenotype of WAS is strongly influenced by the effect of the mutation in the WASP gene.

640. MIELOPOIESE ANORMAL TRANSITÓRIA EM RECÉM-NASCIDO COM SÍNDROME DE DOWN – RELATO DE CASO

Braz AKCP^a, Portugal LD^b, Pimentel JPD^a, Santos AMFD^a, Ferreira YA^a, Alves EB^c

^a Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM), Manaus, AM, Brasil

^b Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus, AM, Brasil

Introdução: A mielopoiese anormal transitória (MAT) ocorre em 10% dos recém-nascidos com síndrome de Down e apresenta achados clínicos e morfológicos indistinguíveis da LMA, cujos blastos expressam marcadores da linhagem megacariocítica. Tem por característica remissão espontânea na maioria dos pacientes dentro dos três primeiros meses de vida. **Relato de caso:** Recém-nascido do sexo feminino, pré-termo moderado (33 semanas), adequado para idade gestacional, nascido de parto cesariano de mãe primigesta (35 anos), com fenótipo de síndrome de Down ao nascimento. Evoluiu com desconforto respiratório, sendo encaminhado para a Unidade de Cuidados Intermediários, sendo confirmada síndrome de Down pelo cariótipo (trissomia do 21) e cardiopatia congênita (PCA e CIA). No 1º dia de vida, apresentou hemograma com 79,0 x 10³ leucócitos e 70% de blastos, hemoglobina 12,1 g/dL, plaquetas 652,0 x 10³. No 4º dia de vida, apresentou medula óssea com 20% de blastos com o seguinte imunofenótipo: CD117, CD33, CD41, CD61, CD34, CD38 positivos, HLADR e CD56 parcial. MPQ, CD13, CD15, CD14, CD11b, CD65, CD16 e glicoforina, além de antígenos linfoides B e T foram negativos. O diagnóstico de MAT baseou-se no fato da paciente ser um recém-nascido com síndrome de Down e apresentar achados morfológicos e imunofenotípicos de LMA megacariocítica (CD41+ e CD61+), achados esses característicos da doença. Por isso, optou-se por uma conduta hematológica expectante. Após 17 dias de vida, a criança apresentou provável remissão espontânea da doença, com hemograma mostrando ausência de blastos, leucócitos de 7,9 x 10³, com diferencial normal, hemoglobina 14,5 g/dL e 270,0 x 10³ plaquetas, remissão que se mantém atualmente, após três meses do diagnóstico. **Conclusão:** Apesar de a paciente ter alcançado remissão espontânea, continua em acompanhamento clínico e laboratorial para avaliação da evolução da doença, pois uma LMA não transitória pode se desenvolver em um a três anos após o diagnóstico inicial, em cerca 20-30% dos casos.

641. SICKLE CELL DISEASE AND DENGUE INFECTION: DESCRIPTION OF FOUR FATAL CASES

Cerqueira BAV^{a,b}, Aleluia MM^b, Guarda C^b, Fonseca TC^{c,d,e}, Neves F^{c,e}, Quinto R^{c,d,e}, Melo PRS^d, Neto JPM^f, Gonçalves MS^b

^a Universidade do Estado da Bahia (UNEB), Salvador, BA, Brazil

^b Laboratório de Hematologia, Genética e Biologia Computacional (LHGB), Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz (CPqGM), Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Salvador, BA, Brazil

^c Centro de Referência em Doença Falciforme de Itabuna (CERDOFI), Itabuna, BA, Brazil

^d Universidade Estadual de Santa Cruz (UESC), Ilhéus, BA, Brazil

^e Santa Casa de Misericórdia de Itabuna, Itabuna, BA, Brazil

^f Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus, AM, Brazil

Sickle cell disease (SCD) is a monogenetic disorder characterized by hemolytic anemia, increased oxidant and inflammatory profile, hypercoagulable state, increased susceptibility to infections, vascular

occlusion, and frequent pain episodes leading to a reduced quality of life and life expectancy. Dengue is considered a major international public health concern. It is caused by any of the four dengue virus serotypes (DEN-1 to 4), a RNA virus of the family Flaviviridae. This study reports four fatal dengue cases: three of sickle-cell-disease patients (median age 5 years, two females) and one of sickle-cell trait (four years, female) from the Itabuna dengue outbreak of 2009/2010. These patients were diagnosed and followed in the Centro de Referência em Doença Falciforme de Itabuna (CERDOFI), and in Santa Casa de Misericórdia de Itabuna, Bahia, Brazil. The medical history data were obtained from patient records. During the hospital evolution, all patients presented fever, pain, pallor, swollen abdomen, vomiting, and received red blood cell transfusion; only the sickle-cell-trait patient presented hepatomegaly and received platelet concentrates. During the hospital evolution, the patients presented decreased numbers of red blood cell and low hemoglobin concentration. The sickle-cell-trait patient presented reduced number of leukocytes, while two sickle-cell disease patients presented leukocytes counts above of 40,000 leukocytes/uL before death. Reduced number of platelets, less than 150,000/uL, were observed in two sickle-cell-disease patients and the sickle-cell-trait patient. Increased levels of serum transaminases were detected in all patients. This description reveals the danger association between sickle cell disease and dengue. These symbiotic events correlated to increased oxidative stress, immunological dysregulation, and leukocyte and endothelium activation, contributing to microvascular occlusion. More studies should be conducted in order to explore mechanisms, clarify participation, and contribute to the search for personalized therapeutic strategies.

642. PERFIS HEMATOLÓGICO E BIOQUÍMICO EM GESTANTES ATENDIDAS NO INSTITUTO DA MULHER DONA LINDU DA CIDADE DE MANAUS (AM)

Brito RS^a, Souza TS^b, Soumanou AG^b, Normando RN^a, Oliveira MAA^b, Bacha TJ^c, Carneiro JS^a, Goncalves MS^d, Moreira LW^b, Neto JPM^b

^a Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM), Manaus, AM, Brasil

^b Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus, AM, Brasil

^c Centro de Instrução de Guerra na Selva (CIGS), Manaus, AM, Brasil

^d Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz (CPqGM), Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Salvador, BA, Brasil

Os parâmetros hematológico e bioquímico do organismo da gestante possuem mudanças perceptíveis, principalmente relacionados aos níveis eritrocitários e leucocitários. Diversos trabalhos já demonstraram os cuidados para com resultados incorretos de anemia por conta principalmente da hemodiluição fisiológica e do aumento de leucócitos à medida que a gestação avança, ambos adaptativos ao período gestacional. Cuidados de gestantes aos parâmetros bioquímicos devem atentar principalmente aos níveis séricos de ferro, vitaminas B e folatos, além do metabolismo lipídico, proteico e glicídico. Entendendo que variações nestes parâmetros podem ocorrer de acordo com a idade gestacional, o presente estudo investigou os perfis hematológico e bioquímico de gestantes atendidas no Instituto da Mulher Dona Lindu (IMDL) da cidade de Manaus-AM, durante os meses entre janeiro a julho de 2014. A população de estudo envolveu 593 gestantes, com faixa etária entre 12 e 48 anos; média de 23,7 ± 6,2 anos e idade gestacional de 8,7 ± 0,49 meses. As análises hematológicas e bioquímicas apresentaram os seguintes resultados: hemácias x 10⁶/mm³: 2,12 ± 1,56; hemoglobina g/dL: 12,64 ± 2,87; hematócrito (%): 38,31 ± 5,68; volume corpuscular médio (fL): 89,64 ± 8,94; hemoglobina corpuscular média (pg): 29,67 ± 5,48; concentração hemoglobina corpuscular média (g/dL): 33,71 ± 5,63; RDW: 14,86 ± 6,97; leucócitos x 10⁶/L: 13,01 ± 4,96; neutrófilo segmentado x 10⁶/L: 74,44 ± 0,84; linfócito x 10⁶/L: 16,71 ± 10,22; monócitos x 10⁶/L: 4,20 ± 2,93; eosinófilos x 10⁶/L: 1,28 ± 1,67; basófilos x 10⁶/L: 0,87 ± 1,32; plaquetas x 10³/L: 239,21 ± 57,35; volume plaquetário médio: 9,19 ± 1,75; reticulócitos (%): 2,13 ± 0,58; ureia, mg/dL: 20,69 ± 8,55; creatinina, mg/dL: 0,92 ± 0,17; glicemia: 82,24 ± 12,14; bilirrubina direta, mg/dL: 0,20 ± 0,22; bilirrubina indireta, mg/dL: 0,34 ± 0,37; bilirrubina total, mg/dL: 0,55 ± 0,53; triglicerídeos, mg/dL: 242,37 ± 126,23, HDL colesterol, mg/dL: 57,98 ± 22,20 e desidrogenase lática, U/L: 494,30 ± 252,72. Tendo em vista essas descrições, concomitantemente com a escassez de estudos de gestantes no estado do Amazonas, entendemos que este projeto possa fornecer

subsídios à melhor prestação de assistência pré-natal e aos programas de combate não só à anemia gestacional, bem como a outros problemas relativos aos níveis séricos de vitaminas e minerais importantes para a gestação adequada e correta à mãe.

643. COEXISTÊNCIA DE HISTIOCITOSE DE CÉLULAS DE LANGERHANS E DOENÇA DE ROSAI-DORFMAN – RELATO DE CASO

Carvalho MDPSS, Alves EB, Albuquerque CCMX

Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM), Manaus, AM, Brasil

Introdução: Histiocitose de células de Langerhans (HCL) caracteriza-se pela proliferação neoplásica clonal de células histiocíticas (células de Langerhans), que expressam CD1a, langerina e proteína S100. Afeta principalmente o osso (80% dos casos), seguido pela pele (35%) e glândula pituitária (25%). A doença de Rosai-Dorfman (DRD) é caracterizada por linfadenopatia indolor bilateral, presente em região cervical em 81% dos pacientes, podendo ser acompanhada por febre, leucocitose, taxa de sedimentação elevada, e hipergamaglobulinemia policlonais. Envolvimento extranodal está presente em 30% dos pacientes.

Descrição do caso: A.E.M., 6 anos, masculino, branco. Início do quadro em outubro de 2009, com extensa lesão em globo ocular direito, lesões eczematosas em couro cabeludo, tumorações em crânio, linfonodomegalias pré-auriculares, sub mandibulares e cervicais, abdome: sem visceomegalia. Tomografia computadorizada de crânio (TCC), apresentava volumosa massa com epicentro na órbita D, com invasão de ossos adjacentes e intracraniano. Mielograma e biópsia de medula óssea sem infiltrado histiocítico. Histopatológico do tumor de órbita foi compatível com HCL. Imuno-histoquímica: CD1a, proteína S-100 e células de Langerhans positivos. Recebeu tratamento com protocolo LCH-III. Após dois meses do término do tratamento, apresentou recidiva do quadro, com aparecimento de lesões em 7º arco costal posterior e colapso parcial de corpos vertebrais. Formação sólida em mediastino anteroposterior e, à biópsia de linfonodo, proliferação nodular de células histiocíticas, com presença de emperipoleses, com imuno-histoquímica positiva para proteína S-100 e negativa para langerina e CD1a (conjunto indicativo de DRD). Presença de agrupamento de células epitelioides com características histiocíticas com imunofenótipo de células de Langerhans, positivos para CD1a, langerina e proteína S-100. Recebeu novo esquema terapêutico em junho de 2012, com sete ciclos de 2-clorodeoxiadenosina (2-CdA). Evoluiu com melhora clínica, entretanto, após um ano deste tratamento, criança apresentou novas lesões eczematosas de pele em couro cabeludo e face e linfonodomegalia. Reiniciado o tratamento com o protocolo LCH-III. Paciente encontra-se com melhora clínica, com diminuição dos linfonodos e desaparecimento do eczema. **Conclusão:** Esta descrição de caso possibilita a divulgação da evolução de caso de criança com diagnóstico de HCL com múltiplas infiltrações ósseas em associação a DRD.

644. DOENÇA DE KIKUCHI-FUJIMOTO NA CRIANÇA: RELATO DE TRÊS CASOS EM ACOMPANHAMENTO NO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG

Garrido LC, Brito AC, Costa FF, Anjos JCD, Babeto LT, Resende PDV, Rodrigues PC, Oliveira BM

Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

Introdução: A doença de Kikuchi-Fujimoto (DKF), também conhecida como linfadenite necrosante histiocítica, é uma síndrome clínica rara, especialmente em crianças, autolimitada, de evolução benigna e prognóstico favorável. A etiologia ainda é desconhecida e pode estar relacionada a causas virais e autoimunes. É mais comum em populações asiáticas e, de acordo com estudos mais recentes, a incidência é a mesma entre homens e mulheres (1:1). Entre 56% e 98% dos casos se apresentam como linfadenopatia cervical. Outras manifestações observadas são febre baixa, perda de peso, fadiga e sudorese noturna. Entre os achados laboratoriais, podem ocorrer leucopenia, anemia, velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C reativa (PCR) elevados. O diagnóstico é feito por biópsia de linfonodo, que também auxilia a excluir outras patologias,

como linfoma e tuberculose, que apresentam quadro clínico semelhante. A regressão dos sintomas é espontânea. Alguns casos mais graves podem ser tratados com o uso de corticoides. Os pacientes devem ser acompanhados clinicamente por conta da possibilidade de desenvolverem lúpus eritematoso sistêmico. **Metodologia:** Relato de três casos de doença de Kikuchi-Fujimoto acompanhados no serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas-UFMG. **Resultados:** Entre 2008 e 2014, foram admitidos no serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas-UFMG três casos de crianças com diagnóstico de doença de Kikuchi-Fujimoto, sendo uma criança do gênero masculino e duas do gênero feminino, com idades de 8, 15 e 16 anos, respectivamente. As três crianças foram encaminhadas com suspeita de linfoma. Dois pacientes apresentavam linfadenomegalia cervical e febre. A criança de 8 anos apresentou sintomas mais exuberantes, com linfadenomegalia cervical, inguinal, axilar e supraclavicular associada a febre, hepatoesplenomegalia e lesões de pele. Nos casos estudados, não foram identificadas possíveis causas virais ou imunológicas. O diagnóstico foi definido por meio de biópsia de linfonodo, que, nos três casos, demonstrou focos de necrose não caseosa com debris celulares. Todos os pacientes evoluíram de forma benigna, com regressão completa dos sintomas em um período de dois a três meses. Nenhum dos pacientes necessitou de corticoterapia para tratamento da doença, entretanto, receberam tratamento suportivo com medicamentos sintomáticos e antibioticoterapia empírica em virtude de neutropenia febril. Atualmente, encontram-se clinicamente bem e em acompanhamento ambulatorial. **Conclusões:** A doença de Kikuchi-Fujimoto é rara e de curso benigno, com regressão espontânea dos sintomas em torno de três meses. Deve ser considerada como diagnóstico diferencial de patologias como linfoma, tuberculose, lúpus eritematoso sistêmico e algumas infecções virais. O diagnóstico é realizado por biópsia de linfonodo. Os três casos relatados foram encaminhados como linfoma e apresentaram características clínicas e evolução semelhantes às descritas na literatura.

645. LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA COM AMPLIFICAÇÃO INTRACROMOSSÔMICA NO CROMOSSOMO 21 (iAMP21) NO BRASIL: IDENTIFICAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO IMUNOMOLECULAR

Fuka G, Vieira TMF, Assis JCSO, Oliveira MSP

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

A amplificação intracromossômica no cromossomo 21 (iAMP21) define um novo subtipo das leucemias linfoides agudas de células B precursoras (LLA-cpB), tem sido descrita em 1,5-3% dos casos e está associada a mau prognóstico e alto risco de recaída. O mecanismo que desencadeia a iAMP21 tem início com o processo de *breakage-fusion-bridge* (BFB), a partir de uma quebra na dupla fita na região telomérica e fusão de regiões não homólogas, sendo frequentemente seguida pela ocorrência de *chromo-thripsis*. Leucemias positivas para iAMP21 apresentam um perfil próprio de expressão gênica, que pode ser consequência de alterações numéricas em genes do cromossomo 21 ou ser influenciada pela metilação aberrante de DNA. Este estudo tem como objetivo determinar a frequência de iAMP21 em uma coorte de LLA-cpB no Brasil e depois identificar genes potencialmente relevantes na patogênese dessa doença. As expressões gênicas e de proteínas serão avaliadas por PCR quantitativo e citometria de fluxo, respectivamente. Em seguida, o perfil de metilação deste grupo de células será caracterizado por microarranjos. Entre maio e dezembro de 2013, foram analisados 439 pacientes por MLPA. Depois da etapa inicial, casos positivos foram confirmados pelo FISH. No total, o iAMP21 foi detectado em nove pacientes, representando uma frequência de 1,5% em todos os LLAs-cpB. Resumidamente, os pacientes com iAMP21 tinham fenótipos de LLA comum ou pré-B. De acordo com os critérios de classificação de risco do NCI (*National Cancer Institute*), 33,3% (n = 3) foram atribuídos ao grupo de alto risco. Em contraste com estudos anteriores, nossos pacientes não parecem ser significativamente mais velhos; de fato, nossos pacientes até apareceram mais novos, mas esta diferença não atingiu significância estatística. As leucometrias foram abaixo da média. Não foi observada uma predileção de sexo. A etnia era diferente do grupo como um todo, desde que o iAMP21 só foi detectado em crianças com cor da pele branca ou marrom. Nossas análises irão permitir novos achados sobre a patogênese e alterações que desencadeiam a iAMP21 e contribuam com a evolução da doença, conferindo vantagem seletiva ao clone leucêmico e, ao longo prazo, contribuir para o melhor entendimento da biologia da doença.

TRANSPLANTES

BIOLOGIA E IMUNOLOGIA

646. IMMUNOGENIC RESPONSE TO ALLOGENEIC MESENCHYMAL STEM CELL TRANSPLANT IN IMMUNOCOMPETENT MICE

Oliveira RL^{a,b,c}, Chagastelles Pa^{b,c}, Pranke Pa^{b,c,d}

^a Hematology and Stem Cell Laboratory, Faculty of Pharmacy

^b Stem Cell Laboratory, Fundamental Health Science Institute

^c Programa de Pós-Graduação em Fisiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil

^d Instituto de Pesquisa em Células-Tronco, Porto Alegre, RS, Brazil

Mesenchymal stem cells (MSCs) have become the focus of several scientific studies, due to their availability and high therapeutic potential. These cells present an important role in the regulation and modulation of the immune response by interacting with other immune cells through the secretion of soluble factors and cell-to-cell interaction. *In vitro* studies show that MSCs can alter the pattern of cytokine secretion, enhancing the liberation of anti-inflammatory cytokines, such as IL-4 and IL-10, as well as inhibiting the secretion of pro-inflammatory cytokines, such as IFN- γ and TNF- α . This behavior could represent an important feature in allogeneic cell therapy. *In vivo* studies, however, have shown varying results regarding graft survival in immunocompetent animals. The main goal of this study was to evaluate the role of activated and non-activated MSCs when transplanted to the renal sub capsular space of allogeneic mice. Adipose-derived stem cells (ADSCs) were isolated from C57Bl/6-GFP transgenic mice by collagenase digestion, in accordance with standard procedures. The cells were characterized by adipogenic and osteogenic differentiation assays, and immunophenotyping was performed by flow cytometry. The animals were divided into three groups to perform the transplants. Male C57Bl/6 mice were transplanted with 2×10^5 C57Bl/6-GFP cells. In the allogeneic groups, male BALB/c mice were transplanted with 2×10^5 C57Bl/6-GFP cells or 2×10^5 C57Bl/6-GFP cells, pre-activated by incubation with 20 ng/mL IFN- γ and 30 ng/mL TNF- α for 20 h before transplantation. Histological and immunofluorescence analysis of graft-bearing kidneys showed that all allogeneic transplants were rejected in less than 28 days. At seven and 14 days, high concentrations of T lymphocytes were shown in the transplant sites, indicating a massive immune response against the allogeneic cells in this period. The same results were found with the pre-activated and the non-activated cells. At 28 days, no GFP+ nor CD3+ cells were encountered in the transplantation sites of allogeneic mice. The syngeneic transplant was not rejected, with GFP+ cells present throughout the whole period of study. Cytokine quantification in the blood plasma will be performed by flow cytometry to further understand the immune state of the tested animals. **Funding:** CNPq, CAPES, FAPERGS, and Stem Cell Research Institute.

RESULTADOS

647. USO DO ESCORE DE RISCO DO EBMT E DO SAPS II EM PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS

Póvoa VCO^a, Silva JB^a, Trevisan DD^b, Secoli SR^a

^a Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

^b Faculdade de Enfermagem, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

Introdução: O transplante de células-tronco hematopoieticas (TCTH) é uma terapia altamente sofisticada, que apresenta impacto relevante na qualidade de vida e sobrevida dos pacientes com doenças oncohemato-