

conjunto com estudo imunofenotípico e citogenético. Os sintomas comuns de LLA incluem febre, cansaço ou dispneia, infecções frequentes e perda de peso. Pela progressão rápida e agressiva da doença o diagnóstico e o tratamento médico devem ser imediatos. **Relato de caso:** Paciente masculino, 9 anos, foi admitido ao serviço de pediatria com dor intensa no ombro direito, sem irradiação, há 2 semanas. Evoluiu com dor lombar súbita moderada à direita, com piora à deambulação e irradiação para o quadrante inferior do abdome, refratária à analgesia. Iniciou febre com 1 a 2 picos diários. Ao exame físico, estava hipocorado, taquicárdico e taquipneico. Nos exames laboratoriais, apresentava anemia, aumento de ferritina, VSH e PCR, e leucopenia discreta com desvio a esquerda. A TC de abdome mostrou hepatoesplenomegalia, e a RMN de ombro evidenciou alterações de sinal difusas da medula óssea, com possibilidade de infiltração medular. Foram observadas, ainda, alterações sugestivas de infarto ósseo em metáfise e epífise umeral bilateralmente. A punção para mielograma foi seca, e a biópsia de MO evidenciou espaços trabeculares preenchidos por células pequenas, de escasso citoplasma e núcleos redondos, monótonos, com nucléolos visíveis, mitoticamente ativos e com dispersão da cromatina; necrose focal; aumento da trama reticulínica. As hipóteses diagnósticas foram leucemia aguda ou infiltração tumoral. A imuno-histoquímica confirmou o diagnóstico de LLA B. **Discussão:** A mielofibrose (MF) observada na biópsia de medula óssea, bem como a dificuldade de obtenção de material para mielograma, não são esperados na LLA, sendo mais prevalentes em neoplasias mieloproliferativas em idosos. Esse tipo de acometimento da medula, além de incomum, dificulta e atrasa o diagnóstico, visto que inviabilizou a realização de imunofenotipagem e cariótipo. Assim, o presente estudo contribui para a descrição de um caso raro, pouco descrito na literatura, na qual uma condição incomum (MF) retardou o diagnóstico de uma doença grave (LLA), cujo tratamento precoce é fundamental para um melhor prognóstico.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.10.496>

NEUROTOXICIDADE AO USO DE METOTREXATE INTRATECAL

AC Coletti, SM Luporini, ICO Hegg, ML Borsato, P Bruniera, M Pizza

Disciplina de Onco-Hematologia Pediátrica,
Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São
Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: O metotrexato (MTX) é um antimetabólito que inibe a síntese, reparo e replicação celular do DNA, inibindo a diidrofolato redutase. Indicado para o tratamento de diversas neoplasias, pode ser administrado oral, endovenoso, intramuscular, subcutâneo ou intratecal (IT). Quando administrado IT, pode ocasionar neurotoxicidade, classificada em aguda, subaguda e de longo prazo, se manifestam como meningite asséptica, mielopatia transversa, encefalopatia aguda/subaguda e leucoencefalopatia. **Relato de caso:** Paciente sexo feminino, 3 anos. Iniciou seguimento em nosso serviço, com diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, tratada com

protocolo BFM-2009. Quatro dias após receber primeiro MTX IT, evoluiu com cefaleia intensa recorrente, melhora temporária ao uso de analgésicos, acompanhada de fotofobia, com duração de 2 dias. Solicitado TC crânio, fundoscopia e líquido: sem alterações. Após segundo MTX IT, apresentou dois episódios convulsivos, com intervalo de uma hora, caracterizados por movimento mastigatório com eversão ocular e liberação esfíncteriana, administrado diazepam endovenoso. Evoluiu com sonolência, hiporeatividade, choro incoercível, paresia de MSD e MMII, déficit na fala e amaurose interrogada. TC crânio: Extensa alteração bilateral dos coeficientes de atenuação do córtex e substância branca subcortical dos lobos parietais e occipitais. As características de imagem, sugerem síndrome de encefalopatia posterior reversível relacionado ao quimioterápico intratecal. RM crânio: mantido alterações anteriormente descritas, sugerindo síndrome de vasoconstrição associado ao uso de quimioterápico intratecal. Fundoscopia: papiledema bilateral +/4+. Líquor: sem alteração. Administrado Aminofilina 2,5 mg/kg de 6/6 horas endovenoso, durante o quadro agudo e associado as quimioterapias intratecais seguintes. Atualmentena fase de manutenção, evoluindo com melhora lenta e progressiva, senta sem apoio, engatinha, fala e visão preservadas, porém com dificuldade de deambular. **Discussão:** MTX intratecal é comumente associado à meningite asséptica. Raramente associada à síndrome de leucoencefalopatia reversível posterior, convulsões, déficits neurológicos focais subagudos, poliradiculopatia lombossacral, edema pulmonar não cardiogênico, pneumonite e morte súbita. Não existe um tratamento padrão para qualquer uma dessas neurotoxicidades, que estão relacionadas ao acúmulo de adenosina e homocisteína com efeito excitatório no receptor N-metil-D-aspartato, do qual a aminofilina é antagonista, e portanto utilizada para prevenção. A descontinuidade do MTX deve ser discutida e individualizada. **Conclusão:** Em estudo, a encefalopatia subaguda se desenvolve em 3,8% das crianças tratadas com MTX. Portanto, diagnóstico e tratamento precoce são fundamentais.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.10.497>

NEUTROPENIA CONGÊNITA GRAVE POR HOMOZIGOSE DO GENE G6PC3 EM PACIENTE PEDIÁTRICO DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO NO SUL DO BRASIL: RELATO DE CASO

HA Castralli, A Zago, G Bellaver, GS Tronco, L Salatino, WF Silva

Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM),
Santa Maria, RS, Brasil

Introdução: A neutropenia congênita grave (NCG) é uma desordem multigênica com incidência estimada de 1–4 indivíduos a cada 1.10⁶. Dentre seus padrões de herança, observa-se a mutação de G6PC3, a qual cursa com manifestações extra-hematopoiéticas, como alterações cardíacas e urogenitais e trombocitopenia, refletindo a ampla expressão desse gene. **Objetivo:** Relatar um caso de





NCG por homozigose no gene G6PC3 em paciente pediátrico proveniente de um hospital universitário no sul do Brasil. **Descrição do caso:** Paciente masculino, branco, 9 anos, proveniente de Paraíso do Sul, Rio Grande do Sul, Brasil. Seguiu em internação neonatal após seu nascimento, ocorrido em 17/03/2012 no Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM), para investigação de genitália ambígua e criptorquidia (testículos não palpáveis em canal inguinal e bolsa escrotal e não evidenciados ao ultrassom e ressonância magnética). À apresentação, a criança tinha artéria umbilical única, desproporção crânio-facial e circulação colateral abdominal. Ecocardiograma pediátrico de 23/03 revelou displasia valvar mitral e tricúspide, insuficiência mitral leve e insuficiência tricúspide moderada, com sobrecarga atrial direita. Solicitada avaliação pela genética médica, com exame citogenético confirmando cariótipo 46XY e ausência de alterações numéricas e/ou estruturais. Encaminhado para a Unidade de Terapia Intensiva Neonatal após aparecimento de abscessos em região cervical e perianal em 02/04, além de leucopenia/neutropenia. Identificado distúrbio na maturação das séries eritrocitária e leucocitária em mielograma de 12/04, sendo iniciado Filgrastim. Paciente desde então em uso desse medicamento, com incrementos de dose nos anos seguintes. Aos 2 meses de idade, comparece pela primeira vez no ambulatório de Onco-Hematologia Pediátrica, recebendo diagnóstico de NCG, sob suspeita de Síndrome de Kostmann, a qual não pôde ser corroborada dada a indisponibilidade de teste molecular. À época, o hemograma apresentava valores dentro da normalidade e sugeria boa resposta ao G-CSF. Em 2019, retorna ao serviço de Genética Médica do HUSM após conseguir realizar o exame para detecção do subtipo da doença. Resultado evidenciou homozigose no gene G6PC3 e variante Chr17:42.153.148 G>C, considerada patogênica. Até o momento, o paciente foi hospitalizado por episódios de infecções do trato urinário, pneumonia não especificada, celulite após mordedura de animal doméstico e Neutropenia Febril (em 2019 e 2020). Em todas as situações, houve importante recuperação clínica, com boa tolerância à antibioticoterapia e às demais medicações instituídas. **Discussão:** A importância do reconhecimento da NCG na prática do profissional hematologista deve-se, sobretudo, à recorrência de infecções a partir dos primeiros meses de vida, que podem se manifestar como abscessos cutâneos, gengivite, úlceras orais e, inclusive, infecções potencialmente fatais. Mesmo sendo constatada certa estabilidade da série branca ao hemograma, o monitoramento periódico desses pacientes deve ser realizado, posto que até um terço deles evolui com leucemia mieloide aguda. **Conclusão:** A dificuldade na suspeita diagnóstica da NCG e a demora para o início do tratamento podem acarretar complicações infecciosas significativas, representando riscos ao paciente. Para a maioria dos indivíduos, a opção terapêutica consiste no uso de G-CSF, sendo seu prognóstico dependente da resposta farmacológica, a qual costuma ser positiva e melhorar a qualidade de vida.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.10.498>

NTRK3 REARRANGEMENT IN A NON-ROBERTSONIAN T(15;21)(Q25.3;Q22.1) IN AN PEDIATRIC PATIENT WITH PROGENITOR B-CELL ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA WITH THE IAMP21

RRC Matos ^{a,b}, GM Ferreira ^a, KC Monteso ^{a,b}, MT Bizarro ^a, M Othman ^c, T Liehr ^c, M Rouxinol ^d, E Abdelhay ^{a,b}, R Binato ^{a,b}, MLM Silva ^{a,b}

^a Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^b Post-Graduation Program in Oncology, Instituto Nacional de Câncer (INCA) Rio de Janeiro, RJ, Brazil

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

^d Hospital Federal da Lagoa (HFL), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

Objectives: Intrachromosomal amplification of chromosome 21 (iAMP21) occurs in 2% of B-cell acute lymphoblastic leukemia (ALL) and is considered to confer a poor prognosis. Alterations related to chromosome 21, such as the constitutional r(21)c and rob(15;21)c, have been associated with a high hazard ratio for iAMP21-ALL. Here we describe the case of an adolescent with iAMP21-B-ALL presenting a non-Robertsonian somatic t(15;21)(q25.3;q22.1) with NTRK3 gene rearrangement, chromothripsis, and breakage-fusion-bridge of chromosome 21, besides a somatic homozygous deletion of the SH2B3 gene. **Material and methods:** A 12-year-old girl was admitted to the Lagoa Federal Hospital, Rio de Janeiro, Brazil, with a 2-month history of fever, weight loss, arthritis, bone pain, and hepatomegaly. The bone marrow aspirate was hypercellular, with blasts cell suggestive of ALL phenotype. The Flow cytometry analysis confirmed a diagnosis compatible with pre-B-ALL phenotype. Due to the cytogenetics findings, the patient was treated under the high-risk ALL-BFM-2009 v.13 protocol. She achieved remission three months after the initial diagnosis. Currently, she is out of treatment and has been followed up on an outpatient basis. G-banding and FISH experiments were performed on bone marrow cells under standard protocols. Array-comparative genomic hybridization (aCGH) was performed according to standard procedures. Transcriptional expression of genes involved in the aberrations as revealed by aCGH analysis was determined by RT-qPCR. The copy number of SH2B3 was quantified by RT-qPCR in constitutive (epithelial) cells collected from mouth swabs. **Results:** Phytohemagglutinin-stimulated lymphocyte culture during follow-up, showed a normal karyotype 46,XX, eliminating the hypothesis of t(15;21) as a germline mutation. FISH analysis in bone marrow cells detected iAMP21, with aCGH analysis revealing further genomic imbalances. The RT-qPCR analysis detected elevated expression levels of the RUNX1 (68-fold) and reduced expression of the CDK6 (0.057-fold). Studies with constitutive cells collected from mouth swabs showed that SH2B3 biallelic deletion was a somatic alteration occurring during clonal evolution. **Discussion:**