

aguda, com incidência de 2-5%. No contexto da LMC é uma manifestação raríssima, de mau prognóstico, condizente com crise blástica (CB), independente da contagem de blastos na medula óssea (MO) ou sangue periférico (SP) segundo a OMS/2016. O condicionamento habitual em pacientes com LMC utiliza bussulfano, no entanto, nos casos com SG, a TBI tem sido utilizada com boa resposta. **Conclusão:** Aqui descrevemos 3 casos de TCTH de SG em LMC condicionados com CFA, ATG e TBI com boa tolerabilidade e resposta molecular profunda sem recidiva das lesões extramedulares.

677 TRANSPLANTE ALOGÊNICO DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM LEUCEMIA AGUDA EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DO SUL DO BRASIL: PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS E DESFECHOS

Morales DD, Silva PO, Portich JP, Soares TB, Paz AA, Rigoni LDC, Scherer FF, Weber CS, Nunes FCL, Daudt LE

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

Introdução: As leucemias agudas representam as neoplasias mais comuns em crianças e adolescentes. O transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas (TCTH) constitui a principal opção terapêutica para pacientes com alto risco de recaída. **Objetivo geral:** Descrever o perfil epidemiológico dos pacientes menores de 18 anos com diagnóstico de leucemia aguda submetidos a transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas em um centro. **Objetivos específicos:** Descrever as características relacionadas ao tipo de TCTH, fonte de células, status da doença pré-TCTH. Identificar as principais complicações relacionadas ao transplante. Analisar sobrevida e principais causas de óbito. **Material e métodos:** Estudo de coorte retrospectivo envolvendo análise de dados registrados em prontuário eletrônico de pacientes até 18 anos que foram submetidos ao TCTH por leucemia aguda no período de janeiro de 2013 a abril de 2019. Foram analisadas as características da doença e do TCTH, bem como as principais intercorrências e desfechos relacionado ao procedimento. Os desfechos avaliados foram sobrevida global e causas de óbito. Para a análise estatística foi utilizado o software SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, V. 25). Os dados categóricos foram expressos em frequências e percentuais. As variáveis numéricas foram analisadas através de médias e desvio padrão, enquanto as variáveis com distribuição não normal foram descritas como mediana e intervalo interquartil. **Resultados:** Foram avaliados 52 transplantes em 50 pacientes no período descrito. Trinta e quatro pacientes eram do sexo masculino. A mediana de idade ao TCTH foi de 10,9 anos (IIQ 7,29) e a mediana de tempo entre o diagnóstico e o TCTH foi de 22,8 meses (IIQ 26,81). A principal fonte de células foi medula óssea (88,5%). A leucemia linfoblástica aguda foi o principal diagnóstico de base (71,2%), seguido de leucemia mieloblástica aguda (25%). 48% dos TCTH foi não aparentado, 33% aparentado e 19% haploidêntico. Vinte e oito por cento dos pacientes foram submetidos a TCTH em 1ª remissão, 38% em 2ª remissão, 12% em 3ª remissão, 16% dos pacientes eram refratários e 6% estavam realizando um segundo TCTH. Dos pacientes, 40,4% apresentaram doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) aguda e 28,8% tiveram DECH crônico. A sobrevida geral foi de 50% e a principal causa de óbito foi sepse. **Discussão e conclusão:** O TCTH é um tratamento bem estabelecido para diversas doenças hematológicas, incluindo as leucemias agudas. É um procedimento ainda com alta morbimortalidade e sujeito a várias complicações. A mortalidade em nosso centro foi semelhante à descrita na literatura. Diante do exposto, vê-se a importância de conhecer as características relacionadas ao TCTH na faixa etária pediátrica, identificando fatores inerentes ao procedimento, principais complicações e desfechos com objetivo de analisar possíveis aspectos a serem modificados para melhorar a qualidade da assistência e taxas de sobrevida.

678 UTILIZAÇÃO DO PROTOCOLO LACE COMO REGIME DE CONDICIONAMENTO PARA TMO AUTÓLOGO EM LINFOMAS RECAÍDOS/REFRATÁRIOS NO HOSPITAL DAS CLÍNICAS – FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU

Mendes IMR, Marconde TSP, Facincani T, Gomes DO, Felipe DFDP, Henriques VS, Almeida LL, Soares AV, Cantador LO, Gaiolla RD

Universidade Estadual Paulista (UNESP), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: Linfoma de Hodgkin e linfomas não Hodgkin agressivos são neoplasias quimiossensíveis e com alto potencial de cura. Entretanto, uma parcela significativa recai após o tratamento inicial ou não atinge remissão. Altas doses de quimioterapia seguida de resgate com transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas é o tratamento de escolha. Não existe esquema de condicionamento padrão e o protocolo BEAM tem sido o mais amplamente utilizado. Devido à recente falta de carmustina e melfalan no mercado mundial, tem sido necessária a implementação de outros protocolos de condicionamento. O protocolo LACE (lomustina, citarabina, ciclofosfamida e etoposide) mostra perfil de eficácia semelhante a esquemas clássicos (em análises retrospectivas) com bom perfil de tolerabilidade às drogas, com menores taxas de mucosite. **Objetivo:** Relatar a experiência inicial com o protocolo LACE no HC-FMB – Unesp Botucatu. **Materiais e métodos:** Pacientes portadores de LH e LNH que realizaram TMO autólogo no Serviço de TMO do HCFMB entre 2016 e 2019, condicionados com esquema LACE. O protocolo LACE inicia no D-7 com infusão de lomustina 200 mg/m² via oral e etoposide 1 mil mg/m² em infusão endovenosa. Nos dias -6 e -5, infusão de citarabina 2 mil mg/m², via endovenosa. Posteriormente, nos dias -4 a -2, segue a infusão de ciclofosfamida 1.800 mg/m², via endovenosa, com mesna 3.600 mg/m². Os dados foram obtidos mediante análise de prontuário eletrônico para avaliação de incidência de infecção, mucosite, diarreia, tempo para enxertia e taxas de recaída e óbito. **Resultados:** Entre junho de 2016 e junho 2019 foram realizados 8 transplantes autólogos utilizando o protocolo LACE. A idade média dos pacientes foi 48 anos (20-67 anos), sendo 4 do sexo masculino. Os diagnósticos foram assim distribuídos: 2/8 (35%) LH e 6/8 (75%) LNH (3 LNH difuso de grandes células B, 1 LNH de células do manto e 2 LNH células T periféricas). 7/8 pacientes atingiram resposta completa antes do transplante e apenas 1 resposta parcial. Todos apresentaram febre e necessitaram de uso de antibioticoterapia de amplo espectro, porém nenhum com critério de choque séptico e necessidade de terapia intensiva. Apenas um apresentou infecção fúngica invasiva (mucormicose). O número médio de concentrados de hemácias transfundidos por paciente foi 3 e de plaquetaférese, 4,5. O tempo médio para recuperação neutrofílica foi 12 dias (11-13 dias) e para recuperação plaquetária foi 13 dias (12-13 dias). Apenas um teve quadro leve de mucosite e diarreia (grau 1). O tempo médio de internação foi 25 dias. Somente 1 paciente faleceu no D+63 devido à progressão de doença. Não houve mortes durante a internação. Um paciente com LNH células T recaiu 8 meses após o transplante. Os demais pacientes (6/8, 75%) encontram-se vivos e em remissão, com tempo mediano de seguimento de 16 meses (7-41 meses). **Conclusão:** Apesar do pequeno número de pacientes avaliados, o protocolo LACE apresentou um bom perfil de toxicidade e tempo para enxertia semelhante ao observado em esquemas clássicos. A avaliação de desfechos de sobrevida requer maior número de pacientes e maior tempo de seguimento.

HEMATOLOGIA PEDIÁTRICA

HEMATOLOGIA PEDIÁTRICA

679 A DIFICULDADE DA ANTICOAGULAÇÃO ORAL EM CRIANÇAS E O RISCO DE NOVA TROMBOSE

Costa CF, Alves VV, Brandão MN, Lisboa LC, Mendonça DR, Lopes SDA

Hospital Geral Roberto Santos (HGRS), Salvador, BA, Brasil

Introdução: A proteína S é um cofator para clivagem mediada por proteína C ativada dos fatores Va e VIIIa. A deficiência heterozigota da proteína plasmática S predispõe à trombose venosa, enquanto a deficiência homozigota dessa proteína pode causar púrpura neonatal fulminante. Os profissionais que acompanham pacientes pediátricos com deficiência de proteína S têm muita dificuldade para manter a anticoagulação destas crianças. **Objetivo:** Discutir as possibilidades tera-

pêuticas seguras para crianças com trombofilia. **Material e métodos:** Descrição do caso de uma paciente do sexo feminino, 9 anos, com diagnóstico de deficiência de proteína S, apresentando primeiro episódio de trombose venosa profunda (TVP) aos 5 anos (novembro de 2015) em membro inferior esquerdo (MIE) tratada com enoxaparina por 6 meses, seguida de varfarina com acompanhamento por cerca de 3 anos. Apresentou novo episódio de TVP em femoral esquerda em maio de 2019, após um ano de interrupção do acompanhamento ambulatorial com hematopediatra, porém com exames de RNI entre 2-3 durante todo o período. Foi internada em unidade terciária e iniciado enoxaparina para tratamento. Quando apresentou sinais de recanalização, foi avaliada por equipe de Hematologia, que transicionou para varfarina e assegurou manutenção de acompanhamento ambulatorial. Estava assintomática e com níveis de RNI entre 2-3 quando, 3 semanas após alta hospitalar, apresentou trauma leve em MIE e evoluiu com dor em todo membro inferior esquerdo associada à hiperemia, calor e incapacidade de deambular. Readmitida no hospital com RNI de 3,99 porém confirmada nova TVP. **Resultados:** Diante do diagnóstico de TVP aguda no curso de anticoagulação oral, foi definido conjuntamente pela equipe de Hematologia Pediátrica e de Angiologia que a anticoagulação com enoxaparina seria a medicação mais segura para este caso e programado uso por tempo prolongado. **Discussão:** Na infância, os eventos tromboembólicos são incomuns, mas vêm sendo reconhecidos com maior frequência e possuem alta morbimortalidade. Cerca de 10% dos pacientes menores de 45 anos com TVP têm deficiência da proteína S. Ainda assim, o número de estudos sobre a incidência desses casos na pediatria é escasso e existe muita dificuldade, pelo Sistema Único de Saúde, para a coleta dos exames investigatórios de trombofilia. Depois de feito o diagnóstico, manter a anticoagulação oral ideal, na população pediátrica principalmente, exige acompanhamento próximo, coletas frequentes e confiabilidade nos resultados dos laboratórios. **Conclusão:** Os autores concluem que pacientes pediátricos apresentam maior dificuldade para controle terapêutico com uso de anticoagulante oral, tendo visto a necessidade de controle laboratorial rigoroso e que pacientes com trombofilia podem sofrer novas tromboembolismos com níveis de anticoagulação ideais com varfarina. Podemos inferir que o uso de enoxaparina é mais seguro na faixa pediátrica. É provável que os anticoagulantes orais diretos (AOD) inibidores da trombina (dabigatana) ou do fator Xa (p. ex., rivaroxabana e apixabana) possam ser utilizados em vez da heparina ou da varfarina para tratar essa doença. Porém a aprovação para uso em crianças ainda deve demorar.

680 A NEW PEDIATRIC ACUTE MYELOID LEUKEMIA CASE INVOLVING KMT2A-MLLT6 FUSION WITH A HETEROZYGOUS RARA GENE DISPLACEMENT: CYTOGENOMICS AND CLINICAL DATA EVALUATION

Monteso KCA^a, Matos RRC^a, Ferreira GM^a, Rocha MM^a, Silva CD^a, Abdelhay E^a, Meyer C^b, Liehr T^c, Hassan R^a, Silva MLM^a

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

^b Institute of Pharmaceutical Biology, Diagnostic Center of Acute Leukemia, Goethe University, Frankfurt, Germany

^c Jena University Hospital, Jena, Germany

Objectives: In pediatric acute leukemias, chromosomal rearrangements frequently generate gene fusions involving the lysine (K)-specific methyltransferase 2A gene (KMT2A, also known as MLL). Specific KMT2A fusion partners are associated with the disease phenotype (lymphoblastic vs myeloid), and different prognosis can be observed depending on the type of KMT2A rearrangement. So far, 80 different direct KMT2A fusion partners and 120 different reciprocal KMT2A fusion variants have been reported in acute leukemia. In this sense, recent studies have reported that the follow-up of patients during treatment and therapy adjustment based on minimal residual disease (MRD) monitoring has a very strong impact on the outcome. However, the KMT2A partner gene cannot always be identified by banding karyotyping and other conventional approaches. To overcome this matter, different scientific groups have combined efforts to establish a network to study the cytogenomic landscape of the KMT2A breakpoints in patients. Moreover, to verify the KMT2A fusion to precisely confirm the diagnosis, monitor the MRD, and uncover new partners implicated in childhood leukemogenesis. Here we present rare cytogenomic and clinical data from a pediatric acute myeloid leukemia patient with KMT2A-MLLT6 fusion and a heterozygous RARA gene displacement.

Material and methods: Bone marrow sample from a 15-year-old girl was referred to the Laboratory of Cytogenetics, INCA. Immunophenotyping showed 85% of blast cells, and a profile compatible with acute monocytic leukemia, being treated under the AML-BFM-2004 protocol. She evolved with disseminated intravascular coagulation (DIC), pancytopenia, and intense bleeding. The patient presented 21% of blast cells in the first assessment (induction phase, day 21). The girl did not experience remission after the first cycle of chemotherapy, and due to the presence of a rare cytogenetic alteration, she was referred to high-risk protocol and to allogeneic bone marrow transplantation. Cytogenetic analysis was performed on bone marrow under standard protocols. Long-distance inverse polymerase chain reaction (LDI-PCR) assays were used to identify the KMT2A partner genes and their corresponding breakpoints. **Results:** Cytogenetic studies showed the karyotype: 50,XX,+4,+8,t(11;17)(q23;q12-21),+18,+19. The FISH analysis revealed KMT2A gene rearrangement and a RARA gene displacement. The LDI-PCR sequencing revealed the fusion KMT2A-MLLT6. **Discussion:** The t(11;17)(q23;q12-21)/KMT2A-MLLT6 is rare in childhood AML. By G-banding and FISH, we observed that the patient presented a t(11;17) involving 11q23 and KMT2A-r. Although, she was tested for PML-RARA because there was a hypothesis of a variant PML-RARA, as suggested by the pediatrician, and due to a severe DIC. So far, three MLL fusion partners, namely LASP1, ACACA, and MLLT6 have been identified in 17q12-21; MLLT6 (MLLT6, PHD Finger Containing) is a protein coding gene. These translocations cannot be distinguished cytogenetically, and the accurate detection of the specific fusion gene requires refined FISH analysis and/or cytogenomic assays. **Conclusion:** Currently, further genomic analyses are being conducted to elucidate the role of the KMT2A-MLLT6 fusion in this case and the RARA gene displacement prognostic implication. Besides, additional cases are needed to delineate the true epidemiology of this rare entity.

681 AGENTES INFECCIOSOS ISOLADOS EM CULTURAS DE PACIENTES PEDIÁTRICOS PORTADORES DE LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA NO PERÍODO DE INDUÇÃO TRATADOS PELO PROTOCOLO GBTLI – 2009 EM UMA ÚNICA INSTITUIÇÃO

Silva MO, Krohling DAN, Correa ACR, Guedes GACR, Silva BCAA, Machado AMRG, Nero LGACSD, Gomez KNM, Parisidutra M, Cristofani LM

Instituto de Tratamento do Câncer Infantil (ITACI), Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP, Brasil

Objetivos: Descrever agentes infecciosos isolados em culturas de pacientes pediátricos portadores de leucemias linfóides agudas (LLA) no período de indução. **Material e métodos:** Estudo longitudinal, observacional e retrospectivo de caráter descritivo. Realizou-se coleta de dados em prontuários de todos pacientes pediátricos portadores LLA tratados pelo protocolo GBTLI 2009 em um único serviço terciário de atenção à saúde, no período de 2009 a 2017. **Resultados:** Verificou-se registro de 102 pacientes leucêmicos tratados no período. Quatorze pacientes (13,7%) foram excluídos do estudo por início do protocolo em outra instituição de saúde. A amostra de 88 pacientes apresenta distribuição igualitária entre sexos (masculino e feminino de 1:1) e idade de diagnóstico entre 0,6 a 16 anos (mediana: 5 anos). Verificou-se a seguinte distribuição classificatória dos pacientes: 9 LLA – T (10%) e 79 pacientes com LLA – B (90%). Estes foram separados em 23 pacientes baixo risco de recaída, 52 alto risco de recaída, 3 lactentes KMT2A (MLL+) e 2 pacientes com presença de cromossomo Filadélfia positivo. Houve isolamento de germes em culturas de cateter central em 11 pacientes (12,5%), sendo agentes gram-positivos mais comumente encontrados: *Staphylococcus epidermidis* (54%), *Staphylococcus aureus* (9%) e *Streptococcus viridans* (9%). Agentes gram-negativos (*Acinetobacter baumannii* e *Klebsiella pneumoniae*) representaram 18% das culturas positivas. Identificou-se fungos (*Candida albicans*) em 9% das culturas positivas. Em relação às culturas periféricas positivas houve predominância de bactérias gram-positivas em 72%, com maior incidência de *Staphylococcus epidermidis* (44%). Bactérias gram-negativas representaram 22% das culturas positivas (*Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens* e *Pseudomonas aeruginosa*). Não houve registro de agentes fúngicos isolados em culturas de sangue periférico. Culturas de urina foram positivas em 12% dos pacientes, sendo os germes mais comumente encontrados: *Escherichia coli* (36%), *Klebsiella*

pneumoniae (27%) e *Enterococcus faecalis* (18%). **Discussão:** Estudos prévios de literatura relatam que grande parte dos pacientes (53%) apresentam infecções bacterianas documentadas durante tratamento das LLA. Os sítios de isolamento mais comuns compreenderam, sequencialmente: sangue, trato gastrointestinal e trato urinário. As bactérias gram-positivas foram encontradas em maior frequência em relação aos patógenos gram-negativos (57% vs. 38%). Infecções fúngicas estão presentes em cerca de 20% dos pacientes durante todo o tratamento, com sistema respiratório sendo o mais acometido. **Conclusão:** O presente estudo corrobora com dados encontrados na literatura frente ao perfil microbiológico de culturas positivas em pacientes portadores de LLA em vigência de tratamento. O conhecimento dos agentes patogênicos é de extrema relevância na escolha antimicrobiana durante os eventos de neutropenia febril e na realização de pesquisas para a instituição de profilaxias destinadas a grupos de risco específicos.

682 ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS EM LACTENTE COM PERFIL HEMOGLOBÍNICO Hb C/OSU-CHRISTIANSBORG: RELATO DE CASO BRASILEIRO

Souza RF^a, Oliveira MD^a, Bernardes LG^a, Ramos VS^a, Azevedo TRB^b, Purificação AC^b, Conceição GC^b, Sousa MI^b, Pimentel H^b, Belini-Júnior E^a

^a Laboratório de Genética e Biologia Molecular, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), Três Lagoas, MS, Brasil

^b Serviço de Referência em Triagem Neonatal, APAE de Salvador, Salvador, BA, Brasil

Objetivo: Relatar um caso brasileiro de recém-nascido (RN) heterozigoto composto para Hb C e Hb Osu-Christiansborg, proveniente da APAE – Salvador/BA com anemia microcítica hipocrômica leve sem hemólise.

Material e métodos: Amostra de sangue total de lactente de 2 meses de idade com perfil de hemoglobinas inconclusivo, identificado pela triagem neonatal (TN), enviada para o Laboratório de Genética da UFMS/CPTL para auxílio de diagnóstico molecular, uma vez que o lactente apresentava anemia microcítica hipocrômica leve. Foram realizadas análises de rotinas hematológicas e bioquímicas [hemograma, reticulócitos (RET), lactato desidrogenase (LDH), dosagem de ferritina (FE), bilirrubina total (BT) e frações (BI e BD), transaminase oxalacética (TGO) e pirúvica (TGP)]; avaliação eletroforética (pH alcalino e ácido), cromatográfica (HPLC – Ultra2, Trinity Biotech, Kit Resolution) e análises por biologia molecular [PCR-RE e sequenciamento do gene *HBB* (beta globina), sequenciador 3730xl DNA analyser]. **Resultados:** O lactente apresentou perfil eletroforético (alcalino = FSC; ácido = FAC), perfil cromatográfico (Hb Var de 23,9% com RRTC de 0,86; Hb C = 14,9%; HbF = 56,6%), perfil hematológico (Hb: 9,6 g/dL; VCM: 76 fL; HCM: 24,6 pg, RDW: 19,7%, RET: 2,3%), perfil bioquímico (LDH: 289,6 U/L; FE: 49 ng/mL; BT: 0,38 mg/dL; BD: 0,09 mg/dL; BI: 0,29 mg/dL; TGO: 28 U/L; TGP: 17,6 U/L). A análise de PCR-RE para Hb C mostrou um alelo para a mutação de Hb C e o sequenciamento do gene beta globina (*HBB*) demonstrou as mutações HBB:c.157G > A e HBB:c.19G > A, ambas em heterozigose, conferindo, respectivamente, a Hb Osu-Christiansborg e Hb C.

Discussão: A Hb C é a segunda Hb variante mais frequente no mundo; não apresenta alterações clínicas significativas em heterozigotos ou homozigotos e as análises laboratoriais são de fácil detecção. Por outro lado, a Hb Osu-Christiansborg é rara em algumas populações, apresenta perfil eletroforético alcalino similar a HbS e o perfil cromatográfico com tempo de retenção sugestivo de Hb Osu-Christiansborg. Os heterozigotos são assintomáticos, os homozigotos apresentam anemia microcítica leve e poucos relatos têm sido documentados com interações de outras Hb variantes. Nós relatamos um lactente heterozigoto composto para Hb C/Osu Christiansborg com anemia microcítica hipocrômica leve, com poiquilocitose (células em alvo 2+), sem hemólise. O reconhecimento das interações de Hb variantes é de importância clínica, pois as variantes têm o potencial de interagir entre si e gerar um quadro diferente das Hb anormais isoladas. **Conclusão:** A necessidade de associação de metodologias laboratoriais e atuação de profissionais da saúde capacitados demonstra a importância de evitar interpretações errôneas de Hb anormais inconclusivas com possibilidade de heterozigotos compostos serem confundido com doença falciforme, principalmente em regiões em que há alta frequência da Hb S. Por meio deste caso, trazemos a importância da confirmação diagnóstica precoce em RN e permitir conduta terapêutica apropriada e orientação genético-educacional adequada aos familiares.

683 ALTERAÇÕES IMUNOFENOTÍPICAS E GENÉTICAS DA LINFO-HISTIOCILOSE HEMOFAGOCÍTICA

Morgado ES^a, Cezar IS^a, Chung A^a, Andrade FG^b, Costa I^c, Souza RQ^d, Fonseca TCC^d, Terra-Granado E^a, Pombo-De MS^a

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

^b Center for Genetic Epidemiology, University of Southern California, Los Angeles, United States

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

^d Santa Casa de Misericórdia de Itabuna, Itabuna, BA, Brasil

Objetivo: A linfo-histiocitose hemofagocítica (HLH) é uma doença fatal consequente da hiperativação de linfócitos e macrófagos e da atividade ineficiente de linfócitos T CD8 e células Natural Killer (NK). A HLH pode ter origem (1) genética: HLH familiar (FHLH) ou primária; (2) secundária a quadros infecciosos, reumatológicos, malignos ou metabólicos. Na FHLH, as manifestações clínicas da doença são decorrentes de mutações em um dos genes envolvidos na função e liberação de grânulos citotóxicos de células T e NK, entre eles: PRF1, UNC13D, STX11, STXBP2. Dessa forma, o objetivo desse estudo é estabelecer um algoritmo de testes capaz de distinguir a FHLH entre as síndromes hemofagocíticas em crianças com doenças relacionadas à hiperativação imunológica que desencadeia um grave estado hiperinflamatório. **Material e métodos:** Foram selecionados 132 pacientes (≤ 5 anos de idade) encaminhados ao PHOP cujas análises descartaram o diagnóstico de leucemia aguda e/ou linfomas (2004 e 2019). Aspirados de medula óssea e sangue periférico foram coletados em EDTA. Imunofenotipagem realizada com utilização dos anticorpos monoclonais anti-CD3 APC, anti-CD19 PECy7, anti-CD4 FITC, anti-CD8 PECy-7, anti-CD20 PE, anti-CD5 FITC, anti-CD16 FITC, anti-CD56PE e antiperforina APC foram utilizados para determinar as populações de linfócitos T, linfócitos B e células NK, além da expressão de perforina. Para o ensaio funcional de degranulação de células NK, células mononucleares foram estimuladas por células tumorais (K562) e avaliadas com os anticorpos anti-CD3 FITC, anti-CD56 PE e anti-CD107a APC. Com o DNA genômico, foi realizado o sequenciamento direto para pesquisa de mutações nos éxons 2 e 3 de PRF1.

Resultados: Dezesete casos tiveram o diagnóstico clínico de HLH. Entre os casos analisados, um apresentou a mutação c.272C>T e A91V, no éxon 2, representando 3%. Identificamos ainda outro paciente com redução da expressão da molécula perforina em linfócitos T, o qual, no entanto, mantém a expressão em células NK. **Discussão:** Outros estudos já retrataram a mesma alteração presente no paciente apresentado (A91V), que é a substituição de aminoácidos mais comum identificada em PRF1. Essa substituição resulta na redução da citotoxicidade dos linfócitos T CD8+ e NK. A deficiência na expressão de perforina em células T CD8+, com manutenção da expressão em células NK, já foi descrita na literatura. A deficiência no gene PRF1 será confirmada, nesse paciente, através do sequenciamento do gene. **Conclusão:** Nosso estudo identificou alterações genéticas e de expressão molecular no gene PRF1 na população brasileira de pacientes com HLH. Tal estudo irá contribuir com o estabelecimento de um algoritmo capaz de diagnosticar essa doença em curto espaço de tempo, auxiliando, assim, no tratamento.

684 ANÁLISE DE EVENTOS ADVERSOS DURANTE A FASE DE INDUÇÃO DO PROTOCOLO GBTLI LLA-2009 EM UMA ÚNICA INSTITUIÇÃO

Nero LGACSD, Cristofani LM, Correa ACR, Gomez KNM, Silva BCAA, Machado AMRG, Guedes GACR, Krohling DAN, Silva MO, Parisidutra M

Instituto de Tratamento do Câncer Infantil (ITACI), Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP, Brasil

Objetivos: Analisar os óbitos e eventos adversos decorrentes da fase de indução do protocolo GBTLI LLA-2009, bem como medidas preventivas e terapia de suporte. **Material e métodos:** Estudo longitudinal, observacional e retrospectivo de caráter descritivo. Analisaram-se os prontuários dos pacientes com leucemia linfóide aguda tratados pelo GBTLI LLA-2009 em um serviço terciário entre novembro de 2009 e novembro 2017. **Resultados:** Foram analisados 102 pacientes, sendo 14 (13,7%) excluídos por início do protocolo em outra instituição. Dos 88 pacientes incluídos, 9 foram classificados como LLA – T (10%) e 79 pacientes com

LLA – B (90%), dos quais 29,1% eram baixo risco, 65,8% alto risco, 3,8% lactentes KMT2A (MLL+) e 2,5% com cromossomo Filadélfia+. Não houve registro de óbito no período avaliado. 93,2% dos pacientes precisaram de internação hospitalar durante o período de indução, com medianas de dias de internação variando de 9 dias para o grupo baixo risco a 30 dias para lactentes KMT2A (MLL+). Apenas 6 pacientes (6,8%) realizaram terapia totalmente ambulatorial, todos classificados como baixo risco. Apesar do uso de antibiótico e antifúngico profiláticos, 13% com profilaxia antifúngica e 12,5% com antibacteriana, as complicações infecciosas foram a principal causa de internação hospitalar, com 63 pacientes (72%) com diagnóstico de quadro infeccioso. Vinte (23%) pacientes apresentaram critérios clínicos ou laboratoriais para síndrome de lise tumoral (SLT), dos quais 15 (17%) receberam rasburicase, 2 (2%) poliestireno sulfato de cálcio, 1 (1%) bicarbonato e sevelamer e apenas 1 (1%) com necessidade de diálise. Setenta e dois (82%) pacientes receberam profilaxia para SLT, sendo 60 (68%) com hiper-hidratação, 70 (82%) com alopurinol e 20 (23%) com hidróxido de alumínio. Quatro pacientes (4,5%) foram diagnosticados com trombose. Vinte e um pacientes (24%) necessitaram de segunda internação e 19 (21%) precisaram de cuidados intensivos, dos quais cinco (5%) necessitaram de ventilação mecânica e 5 (5%) receberam drogas vasoativas.

Discussão: Os óbitos durante a fase indutória correspondem a aproximadamente 10% das mortes relacionadas à doença e até metade dos óbitos relacionados ao tratamento, sendo esses números maiores em países em desenvolvimento. Análises iniciais dos resultados do GBTLI LLA-2009 evidenciaram taxa de mortalidade 16%, dos quais 38,7% ocorreram na fase de indução. Em contrapartida, nosso serviço não registrou nenhum caso de óbito no período. Dados da literatura mostram que a principal causa de mortalidade indutória são as infecções. No nosso levantamento, as infecções foram a principal causa de internação. Entretanto, o uso de antibioticoterapia profilática e início precoce de antimicrobiano de amplo espectro, assim como suporte de terapia intensiva, são fatores essenciais na prevenção de óbito. O início do tratamento em regime intra-hospitalar, com medidas preventivas de lise tumoral para todos os pacientes, também contribuiu para uma assistência otimizada e prevenção de mortalidade.

Conclusão: Apesar da alta incidência de eventos durante a fase de indução do tratamento de LLA conforme protocolo GBTLI-2009, não observamos a ocorrência de óbitos no período. Entretanto, recomendamos a realização de consultas ambulatoriais frequentes, uso de antibiótico profilático, um suporte intra-hospitalar e retaguarda de terapia intensiva como medidas essenciais para diminuir os riscos de óbito e eventos adversos graves nessa população.

685 ANÁLISE DE SOBREVIDA DE PACIENTES COM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA TRATADOS EM UM SERVIÇO DE ONCOLOGIA PEDIÁTRICA

Martins RS, Reis MBFD, Defavery R, Bernardes JE, Valera ET, Mori B, Tone LG, Scrideli CA

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

Objetivo: A leucemia mieloide aguda (LMA) é considerada uma doença rara, heterogênea e constitui em torno de 20% dos casos de leucemia pediátricos. Atualmente a sobrevida global em 5 anos destes pacientes fica entre 50 e 76%, sendo maior nos casos de leucemia promielocítica aguda (LPA) e leucemia mieloide associada à síndrome de Down (LMASD). O objetivo do presente estudo foi avaliar características clínicas e dados de sobrevida de pacientes com LMA tratados em um serviço de oncologia pediátrica.

Metodologia: Foi feito um levantamento retrospectivo de prontuários de casos de LMA em menores de 18 anos nos últimos 15 anos. Foram avaliadas sobrevida global (SG) e sobrevida livre de doença (SLD) através de curvas de Kaplan-Meier e teste *log-rank*. Sobrevida global foi definida da data do diagnóstico até a data da última consulta ou morte. Sobrevida livre de doença foi definida da data do diagnóstico até a data da recidiva, excluindo os pacientes que não atingiram remissão ou morreram na indução.

Resultados: Houve 50 pacientes no período, com idade média 8,12 anos. 48% dos pacientes foram diagnosticados como LMA *de novo*; 32% como LPA, 12% LMASD e 8% LMA secundária. Sobre a classificação FAB, 32% dos casos foram classificados como M3, 20% como M7, 18% como M2, 12% como M1, 12% como M4, 4% como M5, 2% como M0. Entre o total, 38% receberam quimioterapia baseada no

protocolo NOPHO-93 (para pacientes com LMASD houve redução das doses); 30% receberam outros protocolos e os pacientes com LPA receberam o protocolo latino-americano para LPA ou PETHEMA. 24% dos casos apresentaram recidiva e 18% morreram nos primeiros 4 meses do tratamento. Do grupo total, 22% foram submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas. Óbito foi observado em 42% dos pacientes, sendo que, desses, 19% morreram com LMA em atividade. Para todos os pacientes, a SG em 5 anos foi $54,4 \pm 7,2\%$ e a SLD foi $70,1 \pm 7,6\%$. Para os pacientes com LMA *de novo*, a SG foi $39,7 \pm 10,3\%$ e a SLD foi $54,3 \pm 12\%$. Para os pacientes com LPA, a SG foi $79,5 \pm 10,7\%$ e a SLD $81,8 \pm 11,6\%$. Para os pacientes com LMASD, a SG foi $83,3 \pm 15,2\%$ e a SLD foi 100%. Para os pacientes com LMA secundária, a SG foi $25 \pm 21,7\%$ e a SLD foi $50 \pm 11,6\%$. Para os pacientes que receberam o protocolo baseado no NOPHO, a SG foi $57,9 \pm 11,3\%$ e a SLD foi $73,3 \pm 11,4\%$. Para os pacientes que receberam outros protocolos, a SG foi $33,3 \pm 12,2\%$ e a SLD foi $50 \pm 15,8\%$, excluídos os pacientes com LPA.

Discussão: Sobre os casos de LMA *de novo*, a SG e SLD atingidas foram semelhantes a outros estudos brasileiros e superiores a estudos de países como Índia e China. Comparando-se com os resultados do protocolo NOPHO-93, a SG foi inferior, porém a SLD foi semelhante. Quando se compara nossos resultados com os de protocolos de países desenvolvidos após o ano 2000, vemos que, embora a SLD seja semelhante, a SG do presente estudo é inferior. A respeito da LPA, obtivemos SG de $79,5 \pm 10,7\%$ e a SLD $81,8 \pm 11,6\%$; resultados esses superiores aos relatados na China e semelhantes a outros estudos conduzidos em países desenvolvidos. A principal limitação deste estudo é o pequeno tamanho amostral, que impossibilita análises mais detalhadas dos dados; além de ser estudo retrospectivo e com viés de seleção.

Conclusão: Apesar do pequeno tamanho amostral, podemos concluir que os dados de sobrevida no nosso serviço são semelhantes aos encontrados na literatura.

686 ANÁLISE DE SOBREVIDA DOS PACIENTES PEDIÁTRICOS COM LLA TRATADOS NO HEMORIO, DE JANEIRO 2011 A DEZEMBRO 2017

Bonilha TA^a, Obadia DDA^a, Valveson AC^a, Land M^b

^a Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (HEMORIO), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

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

A leucemia linfóide aguda (LLA) é a neoplasia mais comum em crianças, com uma sobrevida global de 90% nos países desenvolvidos. Poucos estudos demonstram se esses resultados conseguem ser repetidos nos países em desenvolvimento. Tendo em vista a escassez de estudos em nosso meio, optamos por realizar esse trabalho.

Objetivos: Avaliar e descrever a sobrevida global e sobrevida livre de eventos dos pacientes pediátricos com LLA tratados no HEMORIO e os principais fatores prognósticos. Descrever a incidência acumulativa de recaídas e óbitos e as causas dos óbitos.

Metodologia: Estudo retrospectivo observacional de uma coorte de pacientes pediátricos, de 1 a 17 anos, com LLA, que foram diagnosticados no período de janeiro 2011 a dezembro de 2017 e tratados no HEMORIO, com protocolos da família BFM. A análise estatística foi feita com o programa de estatística R. Para cálculo de sobrevida e sobrevida livre de eventos foi utilizado o método de Kaplan-Meier. Para avaliar a significância estatística, utilizamos o método de *log-rank*.

Resultados: Tivemos um total de 100 casos. A mediana de idade ao diagnóstico foi de 8 anos e a relação M:F de 0,9:1. Todos foram tratados com protocolo ICC-BFM 2002 adaptado e classificados em grupo de risco baixo (14%), intermediário (28%) e alto (55%). A sobrevida global foi de 85%, 57% e 42% respectivamente com significância estatística apenas para o grupo de baixo risco ($p = 0,04$). Não houve diferença estatística na sobrevida por sexo ($p = 0,9$). Por faixa etária (< 10 anos e ≥ 10 anos) encontramos uma sobrevida de 69% para o primeiro grupo e 31% para o segundo ($p < 0,001$). Tivemos 75% de LLA pB e 25% de LLA T com sobrevida de 61% e 27% respectivamente ($p = 0,005$). Tivemos 43 óbitos, sendo 48% por infecção e 37% por progressão de doença. A taxa de recaída foi de 32% com sobrevida de 11% para esses pacientes.

Discussão: Analisando apenas o grupo de baixo risco, obtivemos resultados semelhantes a países desenvolvidos. Entretanto, os nossos resultados no médio e alto risco estão aquém dos do grupo BFM, principalmente no médio risco. Supomos que isso se deva a modificações realizadas no protocolo pela falta de

recursos, como o uso de doses menores de metotrexato e ao pior suporte clínico durante as intercorrências. Este justifica uma alta taxa de óbitos por infecção. Tivemos um grande número de pacientes classificados como alto risco (55%), o que não é visto no grupo BFM. Isso também é observado em outros grupos do Brasil. Possuímos um alto número de adolescentes que sabidamente possuem LLA com genética diferente e marcadores de pior prognóstico que são classificados como de alto risco e apresentam pior resultado. **Conclusão:** São necessários mais estudos em nossa população para entendermos as características dos nossos pacientes e da genética da LLA encontradas em nosso país. Estes vão nos guiar para um melhor tratamento das nossas crianças. Devemos também buscar melhores recursos para tratar da forma mais adequada, sem modificações no protocolo e com melhor suporte clínico.

687 ANÁLISE DO ESTRESSE OXIDATIVO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM ANEMIA FALCIFORME

Júnior JASM^a, Sabarin AG^a, Ladeia AMT^a, Andrade BB^a, Gutierrez MBA^b

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

^b Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Objetivos: Comparar os marcadores de estresse oxidativo entre crianças e adolescentes com anemia falciforme e controles saudáveis; comparar os marcadores de estresse oxidativo (EO) entre pacientes falcêmicos em uso e não uso de hidroxiureia (HU); correlacionar os níveis de EO com a vasodilatação mediada por fluxo (VMF); comparar os níveis de EO com interleucinas inflamatórias (IL-1b, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17 e TNF-alfa). **Material e métodos:** Estudo de coorte transversal controlado envolvendo 47 crianças com anemia falciforme e 40 controles saudáveis. Entre os falcêmicos, 20 faziam uso de hidroxiureia (HU). Foram dosadas interleucinas (1b, 6, 8, 10, 12pq, 17A), TNF- α e proteína C reativa como marcadores de atividade inflamatória. A função endotelial foi avaliada através da vasodilatação mediada por fluxo (VMF) da artéria braquial. Os marcadores de EO (atividade oxidante total, atividade antioxidante total, peroxidação lipídica, glutatona, heme oxigenase-1, lactato desidrogenase, proteína CD14 solúvel, superóxido dismutase e fator de crescimento do endotélio vascular) foram aferidos através de kits de ELISA segundo as recomendações dos fabricantes. **Resultados:** A média de idade em anos e desvio padrão foi de $12,5 \pm 3,2$ (variação de 6 a 17) para o grupo falcêmico e $11,5 \pm 3,3$ (variação de 6 a 18) para o grupo comparação, com predominância do sexo masculino entre os pacientes falcêmicos (57,5%). Houve diferença significativa entre o grupo falcêmico e o grupo controle nos níveis de enzima heme-oxigenase 1 (HO-1) ($p < 0,0001$), de lactato desidrogenase (LDH) ($p < 0,0001$), das concentrações plasmáticas de malondialdeído (MDA) ($p < 0,0001$), da atividade oxidante total (AOT) ($p < 0,0001$), da atividade antioxidante total (AAT) ($p = 0,0043$), das concentrações de proteína CD14 solúvel (sCD14) ($p < 0,0001$) e do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) ($p < 0,0001$). O grupo falcêmico que usava HU apresentou níveis reduzidos de SOD ($p = 0,0135$), GSH ($p = 0,0125$) e sCD14 ($p = 0,0028$). Foi encontrada correlação negativa entre o TNF-alfa e a SOD ($r = -0,287$, $p = 0,009$) e entre o TNF-alfa e a GSH ($r = -0,250$, $p = 0,019$). Não houve correlação entre os marcadores de EO e o VMF. **Discussão:** Demonstra-se níveis mais elevados de EO nos pacientes falcêmicos do que nos pacientes saudáveis. Sete marcadores foram diferentes entre os grupos, entre os quais três (SOD, GSH e sCD14) foram diferentes entre os pacientes que usavam HU. Observou-se ainda maiores níveis de pró-oxidantes (GSH e sCD14) e menores do SOD (antioxidante) nesses pacientes, podendo sugerir que a terapêutica com HU diminui o dano oxidativo em pacientes falcêmicos. A correlação negativa entre os níveis plasmáticos de SOD e GSH (marcadores de atividade antioxidante) com o TNF-alfa corrobora para a hipótese de que o EO esteja associado à inflamação. Os resultados apresentados sugerem diferenças importantes do perfil do EO entre indivíduos sadios e portadores de AF, chamando atenção a atenuação do estado pró-oxidante pela ação da HU. **Conclusões:** Foram demonstrados valores mais elevados de marcadores de EO em pacientes falcêmicos. Foi evidenciado ainda que indivíduos falcêmicos que fazem uso de HU apresentam níveis menores de EO se comparados aos que não utilizam a terapêutica. Não foi possível correlacionar o EO com o VMF. Houve correlação negativa entre o TNF- α e a SOD, bem como entre o TNF- α e a GSH.

688 ANÁLISE DO PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE UM CENTRO DE ONCOLOGIA PEDIÁTRICA

Fabiani L^a, Torres TA^a, Lorenzoni MC^a, Klein BD^b, Santiago P^a, Frizon K^a, Silva CF^a

^a Hospital São Vicente de Paulo (HSVP), Passo Fundo, RS, Brasil

^b Universidade de Passo Fundo (UPF), Passo Fundo, RS, Brasil

Objetivos: O desenvolvimento de análises epidemiológicas auxilia na identificação das necessidades de cada região. Em vista disso, o presente trabalho visa descrever e analisar o perfil epidemiológico das neoplasias infantis no Hospital São Vicente de Paulo de Passo Fundo (RS). **Material e métodos:** Estudo transversal, fundamentado na análise de 62 prontuários do Centro de Oncologia Pediátrica do Hospital São Vicente de Paulo de Passo Fundo. Foram avaliados todos os pacientes que estavam em tratamento de quimioterapia durante o mês de junho de 2019, correlacionando com a literatura os diagnósticos de maior prevalência, a idade, o sexo e a presença de metástases ou recidivas. **Resultados:** Dos 62 pacientes em quimioterapia, 33 (53,2%) são do sexo masculino e 29 (46,7%), do sexo feminino. De acordo com a faixa etária, variam entre 1 e 20 anos, sendo que 22 (35,4%) têm até 6 anos, 29 estão na faixa etária de 6 a 15 anos (46,7%) e 11 (17,7%) são maiores de 15 anos. As leucemias são o tipo de câncer mais frequente, representando 46,7% dos casos. Em seguida estão os tumores ósseos, com 7 casos (11,2%), e os linfomas, com 4 casos (6,4%). Em menor número estão os neuroblastomas, tumores do sistema nervoso central e nefroblastomas. Entre os 29 casos de leucemia, a leucemia linfoblástica aguda é a prevalente, ocorrendo em 38,7% dos casos (24 pacientes), com predomínio do sexo masculino (13 pacientes). Em relação aos tumores ósseos, identificou-se 5 casos de osteossarcoma e 2 de sarcoma de Ewing, sem diferença estatística significativa em relação ao sexo, assim como os linfomas, entre os quais observou-se 2 casos de linfoma não Hodgkin, 1 de linfoma Hodgkin e 1 de linfoma linfoblástico de células T precursoras. Não sofreram recidiva ou metástase 49 casos (79%). Nos pacientes com leucemia, apenas 1 caso de LLA apresentou recidiva e 1 caso de LMA evoluiu com persistência de doença. Os sarcomas ósseos metastizaram em 42,8% dos casos (3 pacientes), sendo 2 pacientes com metástase para os pulmões e 1 com metástase para outros locais ósseos. Entre os diagnósticos de linfoma, apenas um caso de linfoma de Hodgkin apresentou recidiva. **Discussão:** As leucemias são as neoplasias mais frequentes em indivíduos menores de 15 anos, correspondendo a 30% dos cânceres pediátricos. Em seguida, estão os tumores do SNC, diagnosticados em 26% dos cânceres infantis, e os linfomas. No centro analisado, a leucemia foi a neoplasia mais frequente; porém, os tumores ósseos – 3% das neoplasias pediátricas – representaram o segundo diagnóstico prevalente. Dos sarcomas ósseos, presentes em 11,2% dos casos analisados, o osteossarcoma é o mais comum, seguido pelo sarcoma de Ewing. Segundo Bruce Chabner, 10 a 20% dos osteossarcomas apresentam doença metastática, principalmente para os pulmões (90%). Observou-se que a principal metástase foi pulmonar e a existência de doença metastática foi maior do que o dobro previsto. **Conclusão:** A incidência das neoplasias exibe variações geográficas; no entanto, as razões dessas diferenças regionais ainda não estão completamente definidas. A prevalência de tumores ósseos no HSVP vai de encontro com os dados da literatura, fato que, ratificado pelo presente estudo, alerta para as peculiaridades das neoplasias pediátricas na região.

689 ANEMIA DE FANCONI – UM RELATO DE CASO

Fabiani L^a, Torres TA^a, Lorenzoni MC^a, Klein BD^b, Santiago P^a, Frizon K^a, Silva CF^a

^a Hospital São Vicente de Paulo (HSVP), Passo Fundo, RS, Brasil

^b Universidade de Passo Fundo (UPF), Passo Fundo, RS, Brasil

Objetivos: A anemia de Fanconi, também conhecida como síndrome da pancitopenia de Fanconi, é uma doença genética rara, de herança autossômica recessiva, com evolução invariavelmente fatal. Considerada a causa hereditária mais comum de falência da medula óssea, frequentemente evolui para anemia aplásica grave. Analisando a predisposição ao desenvolvimento de aplasia de medula óssea e leucemia aguda e constatando a escassez de estudos que enfatizam os aspectos clínicos e a importância das manifestações hematológicas como sinal de alarme, objetiva-se o relato de um caso de anemia de Fanconi diagnosticado no Hospital São Vicente de Paulo de Passo Fundo (RS). **Relato/**

Descrição do caso: Paciente M.E.D.P.C., do sexo feminino, branca, 17 anos, foi admitida no Hospital São Vicente de Paulo de Passo Fundo, encaminhada pelo Hematologista de sua cidade natal devido pancitopenia e mielograma com mononucleares sugestivos de blastos. Apresentava história de equimoses nos membros inferiores há 3 meses, não relacionadas a traumas, acompanhadas de cefaleia holocraniana, febre e um episódio de sangramento gengival há 10 dias. No exame físico realizado na admissão, foi constatado 9 manchas café com leite, sendo 7 no membro inferior direito e 2 na região torácica anterior, além de efélides nas axilas. Durante o primeiro mês após a admissão, 4 novas lesões pigmentares anormais surgiram na pele. A biópsia de medula óssea revelou compatibilidade com aplasia de medula e a análise citogenética, realizada através da pesquisa de instabilidade cromossômica, apresentou uma média de 2,64 quebras/célula à exposição à mitomicina. Durante os 6 meses de acompanhamento, a paciente recebeu 2 transfusões de CHAD e 6 transfusões de plaquetas, além de ser encaminhada para o transplante de medula óssea. A terapia imunossupressora com intuito paliativo não foi realizada e optou-se por iniciar danazol, 3 comprimidos por dia, durante 3 meses. No momento, aguarda pelo transplante de medula óssea. **Discussão:** A anemia de Fanconi é uma síndrome marcada pela instabilidade genômica em que a pigmentação anormal da pele, observada na paciente do caso, é uma das malformações congênitas mais comuns, presente em 65% dos pacientes diagnosticados. A investigação diagnóstica frequentemente inicia após as manifestações hematológicas e a doença apresenta, em seu curso clínico natural, a instalação progressiva de um quadro de pancitopenia, evoluindo à anemia aplásica grave. O diagnóstico é confirmado por exames citogenéticos, nos quais são observadas inúmeras alterações cromossômicas espontâneas ou induzidas por agentes clastogênicos, como a mitomicina C. Apesar dos estudos recentes ampliarem as possibilidades de tratamento, os planos frequentemente adotados consistem no tratamento de suporte, que é essencialmente paliativo, e no transplante de medula óssea, adotado pela equipe médica do caso. O transplante de medula é uma forma eficaz de restaurar a hematopoiese e a decisão para sua adoção está relacionada com a necessidade de transfusões e com o aumento do número de blastos. **Conclusão:** Segundo estudos, aproximadamente 20% dos pacientes com anemia de Fanconi desenvolvem alguma neoplasia maligna, sendo a idade mediana para a transformação leucêmica 16 anos. Observando as elevadas taxas de óbito, constata-se a importância das manifestações hematológicas, visto que o diagnóstico precoce é fundamental.

690 ANEMIA MICROCÍTICA E HIPOCRÔMICA: UMA CONDIÇÃO A SER PROFUNDAMENTE INVESTIGADA PELO PEDIATRA

Neto ASL^a, Alexandre CN^b, Queiroz MVE^a, Costa BLS^a, Marques TIU^a, Portugal LD^a

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

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

A anemia é uma condição muito frequente, principalmente na faixa etária pediátrica, e representa a interface de outras patologias a serem investigadas. A anamnese exerce um importante papel para guiar a investigação clínica dessa condição, em que a deficiência de ferro e seus diagnósticos diferenciais, como talassemia, representam as causas mais frequentemente envolvidas. Paciente, 8 anos, sexo feminino, apresentou episódio de hematomas em perna direita após uso de ácido acetilsalicílico (AAS), procurando assistência médica para investigação de distúrbio de hemostasia. Durante anamnese, responsável referiu que a criança apresentava episódios recorrentes de anemia e que foram corrigidos com ferro oral. Não foi destacado erro alimentar, tampouco condição socioeconômica desfavorável. No exame físico, paciente apresentava ativa, sem hematomas e/ou equimoses e ainda ausência de visceromegalias. Os exames laboratoriais evidenciaram anemia microcítica e hipocrômica (hemoglobina: 10,6 g/dL; VCM: 54,7 fL; HCM: 17,9); já o estudo do ferro dentro dos valores de normalidade (ferro sérico: 84 µg/dL; ferritina: 23,6 ng/mL; transferrina: 268,06 mg/dL; saturação de transferrina: 18,9%), tempo de protrombina (TAP) com 100% de atividade, tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa): 0,94 segundos e contagem plaquetária dentro dos valores de referência (255 mil/mm³). Descartou-se, então, distúrbio de hemostasia hereditária, julgando o episódio como quadro ocasional de hematoma secundário ao uso de

antiagregante plaquetário. Optou-se por ampliar investigação de anemia e solicitamos eletroforese de hemoglobina da paciente (A1: 90,6%; A2: 6,3% e Fetal: 3,1%), mãe (A1: 96,9%; A2: 3,1% Fetal: 0%) e do pai (A1: 94,4%, A2: 5,6%, Fetal: 0%), evidenciando quadro de talassemia menor. No presente relato, a história médica direcionou para uma condição clínica negligenciada – no caso, anemia recorrente – pela responsável do paciente. Depois dos resultados laboratoriais, percebemos a necessidade de ampliar as hipóteses para investigar a anemia microcítica hipocrômica recorrente, já que estudo do ferro encontrava-se dentro da normalidade, excluindo anemia ferropriva. Aventou-se hipótese de talassemia, confirmada com aumento da hemoglobina A2 na eletroforese de hemoglobina da paciente e do pai. Em muitos momentos as anemias são tratadas apenas como deficiência de ferro, mesmo quando não se observa erro alimentar, condição socioeconômica desfavorável e/ou baixa reserva orgânica de ferro. Essa conduta clínica limitada impossibilita o profissional a pensar nos principais diagnósticos diferenciais da anemia ferropriva como as síndromes talassêmicas, a anemia de doenças crônicas e/ou inflamatória. Portanto, a anamnese bem coletada segue representando a base para o exercício profissional baseado no cuidado, respeito, interesse, coerência e compreensão clínica.

691 ANGEÍTE PRIMÁRIA DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL EM PEDIATRIA: UM DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO DIFÍCIL

Costa CFG^a, Robazzi TCMV^b, Sakamoto YS^a, Oliveira LC^a, Alves VV^a, Gomes RC^b

^a Hospital Geral Roberto Santos (HGRS), Salvador, BA, Brasil

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

Introdução: O acidente vascular cerebral tem incidência anual de 2-13/100 mil crianças, sendo 60-75% do tipo isquêmico. Entre possíveis causas nessa faixa etária, a angeíte primária do sistema nervoso central (APSNC) figura como condição rara, caracterizada como vasculite que acomete vasos de pequeno e médio calibres do parênquima cerebral, medula espinhal e leptomeninges, levando a manifestações clínicas variadas, como déficits cognitivos, convulsões, ataxia, cefaleia, alterações do nível de consciência, além de eventos isquêmicos e, em menor frequência, hemorrágicos. São escassos os dados clínicos e epidemiológicos da doença, o que impõe um desafio adicional ao diagnóstico e manejo terapêutico. **Objetivo:** Descrever o caso de paciente pediátrico com síndrome neurológica associada à APSNC e a importância da interlocução entre especialidades médicas na condução do caso. **Relato de caso:** Paciente masculino, 12 anos, iniciou quadro de náuseas, vômitos, cefaleia intensa em região occipital e marcha atáxica. Tomografia computadorizada (TC) de crânio revelou hidrocefalia obstrutiva e possível processo expansivo em tronco cerebral, sendo submetido à ventriculostomia endoscópica, com melhora dos sintomas. Ressonância magnética de crânio (RMN) sugeriu lesão expansiva primária ou processo inflamatório/infeccioso. O caso foi discutido entre as equipes da pediatria geral, neuropediatria, neurocirurgia e neuroradiologia, sendo indicada a angiorressonância para auxílio diagnóstico. Confirmada trombose venosa dos seios sagitais, reto e transversos e sigmoide esquerdos, e a equipe de Hematologia Pediátrica orientou anticoagulação plena, após coleta de exames investigatórios para trombofilia, vasculite autoimune, infecções e neoplasia. Exames laboratoriais para trombofilias, hemoglobinopatias e doença autoinflamatória sem alterações. Após 15 dias, apresentou cefaleia e vômitos e TC de crânio indicou sangramento em III ventrículo e lateral esquerdo. Em 36 horas, evoluiu com crise convulsiva e coma, e nova TC evidenciou extensão do sangramento, sendo suspensa a anticoagulação e instalada derivação ventricular externa. Após 12 dias, diante da reabsorção parcial do sangramento, foi reintroduzida enoxaparina. Um novo episódio de sangramento intraparenquimatoso contraindicou o uso do anticoagulante. Realizada angio-TC de carótidas, vertebrais, tórax, abdome e pelve que evidenciou alteração apenas em região cervical, com trombose venosa em veia jugular interna esquerda com extensão intracraniana associada a processo inflamatório vascular. Considerando o diagnóstico de APSNC, em avaliação conjunta com equipe de reumatologia pediátrica, foi iniciada pulsoterapia com metilprednisolona, ciclofosfamida, seguida de manutenção com prednisolona e dose mensal de ciclofosfamida. Obteve alta para acompanhamento ambulatorial com reumatologia. **Discussão e conclusão:** Estudos apontam a associação entre manifestações neurológicas em crianças e APSNC, que, apesar de condição rara, pode ser responsável por casos de acidente vascular encefálico nessa faixa etária. O caso relatado ilustra os riscos de morbimorta-

lidade associados a esta condição, o que reforça a importância da sua inclusão como diagnóstico diferencial de síndromes neurológicas em Pediatria e a atuação conjunta entre diferentes especialidades médicas.

692 ASSOCIAÇÃO DE TRÊS NEOPLASIAS PRIMÁRIAS CONCOMITANTES EM LACTENTE PORTADORA DE ANEMIA DE FANCONI – RELATO DE CASO

Velarde FS^a, Andrade LM^b, Rehme DP^a, Assad MC^a, Frisanco A^a, Balceiro R^a, Palmero El^a, Aguiar MJB^a, Lopes LF^a, Galvão HCR^a

^a Hospital de Câncer de Barretos, Barretos, SP, Brasil

^b Rede Mater Dei de Saúde, Belo Horizonte, MG, Brasil

Introdução: Presença de dois ou mais tumores primários em um único indivíduo representa sinal de alerta para investigação de transtorno hereditário. Sendo a ocorrência dos tumores sincrônica e o paciente, pediátrico, maiores são as suspeitas de síndrome de predisposição ao câncer (SPC). **Relato do caso:** Paciente de sexo feminino iniciou acompanhamento com médico geneticista aos 9 meses de idade por apresentar déficit ponderoestatural. Ao exame físico, apresentava fissuras palpebrais inclinadas para cima, hélices pontiagudas, nariz pequeno e múltiplas manchas hipocrômicas e café com leite no tronco. Hemograma: normal. Cariótipo: 46,XX? dup(1)(p34.1p31), t(17; 22) (q21; q13) [15/15]. SNP-array: Arr1p34.3p31.3(39,211,558-65,943,872)×3 e perda de heterozigose (LOH) em 3p11.1q11.2, 5q12.3q13.2, 12p12.1q12 e 16p12.3p12.1. Cariótipo e SNP-array dos pais: sem alterações. A família perdeu o seguimento. Com 1 ano e 7 meses, a paciente apresentou-se em centro oncológico com massa abdominal e leucocitose. Hemograma revelou 25% de mieloblastos. Mielograma: LMA-M2. Biópsias por videolaparoscopia: neuroblastoma pouco diferenciado em adrenal esquerda, nefroblastoma misto à direita. Foi iniciado tratamento para citorredução com citarabina e tioguanina. Paciente apresentou evolução desfavorável, falecendo 26 dias após admissão. Passado um ano, os pais procuraram novamente o serviço para aconselhamento genético. Havendo LOH no SNP-array, cogitamos, entre as síndromes autossômicas recessivas (AR), mutação em PALB2 (chr16p12.2). Sequenciamento de amostra armazenada evidenciou variante patogênica 'c.3027del' em homozigose, definindo diagnóstico de anemia de Fanconi, grupo N de complementação (FA-N). Em seguida, testamos os pais e foi confirmado que são portadores em heterozigose da variante. **Discussão:** Não identificamos na literatura relato da duplicação mencionada. Tampouco t(17;22)(q21;q13) teria o fenótipo descrito (apesar de desconhecermos o ponto específico da quebra). Dup(1)(p34.3p31.3) justificaria os distúrbios (contém 180 genes OMIM), mas não a ocorrência de três neoplasias. A perda de heterozigose (LOH) de múltiplos segmentos genômicos, evidenciando consanguinidade parental, levanta hipótese de transtorno AR. A rara ocorrência de mutação em homozigose no gene PALB2, relacionada a FA-N, leva a um fenótipo grave da anemia de Fanconi, compatível com o caso descrito. Os pais mantêm rastreamento para SPC. **Conclusão:** Investigação de SPC deve sempre ser considerada na ocorrência de dois ou mais tumores primários em paciente pediátrico. A confecção de heredograma e exame morfológico detalhado são etapas essenciais para direcionar a investigação. O aconselhamento genético pós-teste deve contemplar tanto estimativa de recorrência de AF como orientações sobre risco de câncer relacionado a portadores de mutação em heterozigose em PALB2. A apresentação atípica de anemia de Fanconi com ocorrência de múltiplos tumores sólidos e LMA em lactente é um fenótipo característico de mutação em PALB2. Permanece dúvida sobre a origem (germinativa ou somática) da alteração cromossômica, uma vez que a paciente apresenta deficiência de reparo do DNA por recombinação homóloga.

693 ATROFIA CEREBELAR E APLASIA DE MEDULA ÓSSEA CONSTITUCIONAL ASSOCIADA À TELOMEROPATIA E LEUCOPLASIA – DISCERATOSE CONGÊNITA COM SÍNDROME DE HOYERAAAL-HREIDARSSON

Nishi CY, Oliveira IC, Silva HRM, Luporini SM, Pizza M, Borsatto ML, Bruniera P

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

Introdução: Telômeros são estruturas nucleoproteicas das extremidades dos cromossomos cuja função é manter a integridade genômica.

Mutações em genes da telomerase ou em genes envolvidos na homeostase telomérica determinam encurtamento excessivo dos telômeros, resultando em senescência celular e/ou apoptose. A disfunção telomérica traduz-se no desenvolvimento de doenças envolvendo diferentes órgãos, como aplasia de medula óssea, disceratose congênita (DC), fibrose pulmonar idiopática, cirrose hepática e maior suscetibilidade ao câncer. Coletivamente, estas enfermidades ocasionadas pelo encurtamento telomérico excessivo são chamadas telomeropatias. **Relato do caso:** Sexo masculino, 1,2 anos. Citopenias em hemograma de rotina. PC, 35 sem por RCIU, PN 1.400 g, PC 29 cm. Filho único, pais não consanguíneos. Sem doenças crônicas familiares. Exame físico: corado, anictérico. Microcefalia, pele com equimoses e mucosa oral sem alterações. Cardiopulmonar normal. Abdômen: sem visceromegalias. Membros inferiores, superiores e fâneros: sem alterações. Hemograma: E 3,99; Hb 11,8; Hto 35; VCM 96,2; RDW 13,4; leuco 6.340; neutro 820; Pla 23 mil. Sorologias negativas; TGO 67 TGP 35 GGT 71; ur 22 cr 0,3, HbF 10,3%. Mielograma: hipoplasia das 3 séries mieloides, sem displasias. Biópsia MO: hipocelular para a idade (< 30% de tecido mieloide), sem displasias. Citogenética MO: 46,XY[20]. US abdômen e vias urinárias: normais. Ecocardiograma: normal. TC/RNM crâneo: microcefalia com atrofia importante do cerebelo. DEB-teste: negativo. Medida do comprimento telomérico em leucócitos: muito curto para a idade (USP-RP – Dr. Rodrigo Calado). Segue com pancitopenia progressiva, atraso DNPM, baixo desenvolvimento somático, marcha atáxica e aparecimento de leucoplasia oral. Investigação gene DKC1 (DC com síndrome de Hoyeraal-Hreidarsson – SHH) – ausência mutações. Cadastrado no REREME-Inca: aplasia de medula óssea constitucional associada à telomeropatia – aguarda doador. **Discussão:** Os telômeros caracterizam-se por sequência repetitiva (TTAGGG) recoberta por numerosas proteínas – capping telomérico. A telomerase alonga os telômeros continuamente, mantendo a capacidade replicativa da célula. Mutações em genes codificadores do complexo telomérico resultam em telômeros muito curtos para a idade. DC é uma telomeropatia caracterizada por tríade mucocutânea, risco de falência medular, neoplasias malignas e fibrose pulmonar. Incidência aproximada de 1 por milhão. Descritos 14 genes cujas mutações se associam à DC, todos relacionados ao complexo telomérico. SHH é uma das formas mais severas de DC (mutações patogênicas genes DKC1 ou TINF2) e se apresenta precocemente. Casos originais incluíam hipoplasia cerebelar, atraso do desenvolvimento, retardo do crescimento intrauterino, falência medular e lesões mucocutâneas. Nosso paciente se apresenta com grave atrofia cerebelar, falência medular associada à telomeropatia e iniciou alterações em mucosa oral – leucoplasia. **Conclusão:** O conjunto de anormalidades encontradas neste caso é compatível com DC em uma de suas formas mais severas – SHH. Análise do gene DKC1 – ausência de mutações patogênicas. Prosseguiremos investigações.

694 AVALIAÇÃO DA EVOLUÇÃO E DO TRATAMENTO DA TROMBOCITOPENIA IMUNE CRÔNICA EM 10 ANOS NO CENTRO INFANTIL BOLDRINI

Rocha DT, Mendonça RMH, Azevedo AC, Veríssimo MPA

Centro Infantil Boldrini, Campinas, SP, Brasil

Objetivos: (1) descrever a população de pacientes portadores de trombocitopenia imunecrônica (PTC) e (2) identificar padrões de resposta aos tratamentos propostos. **Material e métodos:** Estudo retrospectivo, descritivo e exploratório de dados clínicos de 103 prontuários médicos de pacientes diagnosticados com PTC e acompanhados no Centro Infantil Boldrini, em Campinas (SP), no período de 01 de janeiro de 2008 a 31 de dezembro de 2017 em uma população de 491 pacientes diagnosticados com púrpura trombocitopenia imune. **Resultados:** Dos 103 pacientes, 57,28% eram do sexo feminino e 42,72% do sexo masculino, com idade variando de 4 meses a 17 anos e idade média de 7,26. Apresentaram prováveis infecções de etiologia viral no mês anterior à admissão de 42,71%. Os sinais clínicos encontrados de hemorragia ao diagnóstico foram a forma cutânea isolada em 90,29%, sangramento isolado em mucosa em 31,06% e 8,73% dos pacientes não apresentaram sangramento. A contagem mediana de plaquetas na apresentação inicial foi de $22 \times 10^9/L$, com média de $29,34 \times 10^9/L$ e pico de $9 \times 10^9/L$ (intervalo: zero a $98 \times 10^9/L$). Dos 103 pacientes estudados, 49 (47,57%) não receberam tratamento, pois tiveram remissão espontânea ou não apresentaram sangramento de risco. Quanto aos pacientes que receberam tratamento, 44,44% foram tratados apenas com corticosteroides, 14,81% com corticosteroides/imunoglobulina e 25,92% receberam corti-

costeroides/imunoglobulinas/azatioprina. Apenas 1 paciente foi submetido à esplenectomia. Um ou mais curso de corticosteroide foi usado por 50 pacientes (48,54%). A resposta completa foi alcançada em 34%; a parcial, em 24%; e em 42% não houve resposta. A imunoglobulina foi utilizada em 21 pacientes (20,38%); destes, 61,90% apresentaram resposta completa e 38,09% não obtiveram resposta. A azatioprina foi usada em 18 (17,47%) pacientes; destes, 27,77% tiveram resposta completa, 16,66% resposta parcial e 55,55% não obtiveram resposta. O uso da azatioprina foi testado em pacientes que não apresentaram resposta ao corticoide ou imunoglobulina. Apenas um paciente foi submetido à esplenectomia, pois não apresentou resposta às terapias convencionais e apresentava repetidos episódios de sangramentos traumáticos graves. Após ter sido submetido à esplenectomia, apresentou resposta completa. **Discussão:** Apesar do número de 103 pacientes ser uma população considerada pequena, salientamos que se trata de uma análise realizada em uma única instituição. Na maioria das variáveis avaliadas, os resultados foram semelhantes aos encontrados na literatura. Com relação à idade, a nossa população mostrou-se menor em relação à literatura, tendo a maioria dos pacientes menos que 10 anos de idade. No entanto, o desenho retrospectivo e descritivo deste trabalho não permite estabelecer associações de forma significativa, uma vez que não foi realizada análise estatística. **Conclusão:** Nossos resultados sugerem que a PTI aguda e a crônica se diferenciam quanto à apresentação dos sintomas hemorrágicos, história prévia de doença viral aguda, sexo, idade e contagem de plaquetas ao diagnóstico. Os médicos podem precisar considerar essas características para aconselhar seus pacientes e familiares sobre a evolução e a provável resolução do quadro em alguns meses. Mais estudos são necessários para esclarecer os fatores ao diagnóstico que determinam a cronicidade da PTI.

695 AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO PULMONAR E DA CAPACIDADE FUNCIONAL EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM ANEMIA FALCIFORME

Silva JL^a, Silva JC^a, Moreira RAH^a, Fonseca PBB^b, Corso SD^a, Lanza FC^c

^a Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação, Universidade Nove de Julho (UNINOVE), São Paulo, SP, Brasil

^b Ambulatório de Hematologia Pediátrica, Hospital Infantil Darcy Vargas, São Paulo, SP, Brasil

^c Departamento de Fisioterapia, Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional (EEFFTO), Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

Introdução: Anemia falciforme (AF) é uma doença hematológica resultante em defeitos na estrutura da hemoglobina (Hb). Não é conhecido se as complicações causadas pela doença levam à limitação da capacidade funcional e alteração na função pulmonar. **Objetivo:** Avaliar a função pulmonar e a capacidade funcional de crianças e adolescentes com AF. **Método:** Trata-se de um estudo transversal realizado no hospital infantil Darcy Vargas com crianças e adolescentes com AF genótipo Hb-SS, com idade entre 6 e 18 anos, pareados em idade e gênero aos seus pares saudáveis. Os voluntários foram submetidos ao teste de função pulmonar (pré e pós-broncodilatador 400 mcg), shuttle test modificado (STM) e teste levanta e senta (TLS). As variáveis desfecho do STM foram: distância percorrida (DP) em metros (m) e em porcentagem do previsto (% prev) e o tempo em segundos (s) de execução do TLS. Os dados foram expressos em mediana e intervalo interquartil (IQ 25-75%) e para a comparação dos grupos foi utilizado o teste Mann-Whitney. **Resultados:** Foram avaliados 9 voluntários no grupo falciforme (GF) e 5 voluntários no grupo controle (GC). A mediana da idade do GF foi de 13 (7-15) anos e do GC foi de 13 (8-15) anos, e não houve alteração na função pulmonar em ambos os grupos, embora alguns pacientes do GF apresentaram valores abaixo de 80%: VEF1 GF: 81 (66-81) vs GC 107 (85-115); p = 0,02 e no FEF 25-25% (GF: 77(54-81) vs GC: 107(94-115) p = 0,004, quando comparado os grupos. Houve diferença estatisticamente significativa na DP no STM entre os grupos GF = 560 m (448-660 m) vs GC = 1242 m (1073-1438 m); p = 0,003 e em %prev, sendo para GF = 41% (35-45%) vs GC = 99% (91-102%); p = 0,003. O tempo do TLS foi semelhante entre os grupos, sendo para o GF = 9s (8-12s) e para o GC = 9s (7-9s); p = 0,28. **Conclusão:** Crianças e adolescentes com AF do genótipo (Hb-SS) apresentam capacidade funcional reduzida em comparação com os seus pares saudáveis baseado no STM. Entretanto sem diferenças no TLS. Sendo assim, para capacidade funcional relacionada ao caminhar e correr, os pacientes com AF têm restrição.

696 AVALIAÇÃO DAS INTERNAÇÕES HOSPITALARES POR EVENTOS AGUDOS EM PACIENTES PEDIÁTRICOS PORTADORES DE DOENÇA FALCIFORME EM UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA EM SALVADOR-BA

Siqueira HVC, Menezes VMAS, Lyra IM

Universidade Salvador (UNIFACS), Salvador, BA, Brasil

Objetivo: O estudo objetiva identificar as principais causas das internações hospitalares de pacientes pediátricos portadores de doença falciforme em um hospital de referência em Salvador (BA). São poucos estudos nacionais sobre os dados epidemiológicos das internações, principalmente na Bahia, maior estado brasileiro em número de HbSS, devido à herança étnica afrodescendente. **Material e métodos:** Trata-se de um estudo transversal com amostra de conveniência de pacientes menores de 18 anos admitidos de janeiro de 2013 a junho de 2018 com CID D57.0, D57.1, D57.2 e D57.8 no Hospital Santo Antônio. Pacientes cirúrgicos foram excluídos. Foram identificadas 83 internações, não sendo possível o acesso a 26 delas por não apresentarem registros adequados para análise. Dos 57 prontuários acessados, 4 não cumpriam critérios de inclusão, totalizando 53 prontuários analisados. **Resultados:** A causa mais frequente de internação hospitalar foi o EVO (37,7%), seguida de infecção (28,3%) e STA (15,1%). O EVO ocorreu em 45,2% das internações e as infecções, em 47,1%. Ainda, AVE e sequestro esplênico foram responsáveis 3,8% das internações, cada. Na avaliação do tempo de permanência hospitalar, o AVE foi a causa que teve a maior duração do internamento, 12 dias, seguidas de STA e infecção + EVO (10,5 dias), STA + EVO (9 dias), EVO (8,5 dias), sequestro esplênico (5,5 dias) e infecção (5 dias) (p = 0,009). Os genótipos de hemoglobina apresentaram distribuição de 67,6% SS, 29,4% SC e 2,9% Sþ+. Quanto ao acompanhamento ambulatorial, 79,1% possuíam acompanhamento regular, sendo que 80,7% com até 5 anos de idade faziam antibiótico-profilaxia e apenas 7,5% usavam hidroxiureia. A maior parte das internações ocorreu durante o outono, com a menor incidência durante a primavera (p = 0,04). Ainda, a distribuição por faixa etária foi de 13,2% de < 1 ano de idade; 35,8% com idade entre 1 e 5 anos; 24,5% com idade entre 6 e 10 anos; 20,8% com idade entre 11 e 15 anos; e 5,7% com idade > 16 anos, sendo observado que 73,5% das internações ocorreram em pacientes na primeira década de vida (p = 0,008). **Discussão:** EVO foi a principal causa das internações, convergindo com dados descritos na literatura. Comparando com dados nacionais, houve inversão das duas principais causas de internação, sugerindo efeito positivo da antibiótico-profilaxia. Identificou-se uma subutilização da hidroxiureia, sugerindo o motivo de EVO como uma das principais causas de internação, convergindo com a literatura. Foi encontrado um caráter sazonal, onde a maior frequência de internação foi no outono e a menor, na primavera, e apenas um estudo na literatura avaliou tal sazonalidade, com dados semelhantes. Quanto ao tempo de permanência hospitalar, dois estudos obtiveram resultados menores, o que sugere falta de preparo da equipe multidisciplinar sobre o diagnóstico e manejo das complicações da doença, o que prolonga o internamento. Houve mais internações na primeira década de vida, corroborando com curso clínico esperado da doença. **Conclusão:** Faz-se necessário um melhor acesso ao tratamento ambulatorial com hidroxiureia em rede especializada estruturada e distribuída para correta indicação da medicação. Também, uma maior disseminação do conhecimento para os familiares e população faz parte da assistência integral à criança com doença falciforme.

697 AVALIAÇÃO DE COMPLICAÇÕES TROMBÓTICAS EM PACIENTES COM LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA TRATADOS PELO PROTOCOLO GBTLI-09 EM UM ÚNICO SERVIÇO

Machado AMRG, Guedes GACR, Parisidutra M, Nero LGACSD, Correa ACR, Gomez KNM, Silva BCAA, Krohling DAN, Silva MO, Cristofani LM

Instituto de Tratamento do Câncer Infantil (ITACI), Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: Avaliar a incidência de complicações trombóticas, a profilaxia e/ou terapêutica instituídas e a fase de tratamento de LLA em que ocorreu o evento. **Materiais e métodos:** Trata-se de um estudo descritivo retrospectivo por revisão de prontuários de uma coorte de pacientes com LLA tratados pelo protocolo GBTLI-09 em serviço de referência entre janeiro de 2009 e agosto 2018. **Resultado:** Foram

incluídos 102 pacientes; destes, 3 foram excluídos por falta de dados. Dos 99 analisados, 8% (8/99) apresentaram eventos trombóticos documentados. Destes 8 pacientes, 62,5% (5/8) eram do sexo masculino e 75% (6/8) maiores de 10 anos. Cinquenta por cento (4/8) dos eventos ocorreram na indução, 37,5% (3/8) na consolidação e 12,5% (1/8) na interfase. O SNC foi acometido em 25% (2/8) dos pacientes; trombose venosa profunda em membros em 37,5% (3/8) e tromboflebite periférica em 37,5% (3/8). Setenta e cinco por cento (6/8) dos pacientes foram submetidos ao tratamento e/ou profilaxia antitrombótica após o evento, com resolução do evento. Não foram encontradas outras complicações associadas ao evento trombótico e ao tratamento e/ou profilaxia instituída. **Discussão:** Tromboembolismo (TE) é uma complicação frequentemente relatada durante tratamento de LLA e está relacionado ao aumento da morbimortalidade. Nos pacientes em tratamento de LLA o TE é associado ao uso de asparaginase (ASP) e corticosteroides (CE), que reduzem os fatores pró-coagulantes, levando ao aumento da formação de trombina e inibem a fibrinólise, respectivamente. Outros fatores incluem evento trombótico prévio, quimioterapia, cateter venoso central, comorbidades e imobilidade. Embora profilaxia antitrombótica possa prevenir TE em pacientes com câncer, a indicação de profilaxia primária ainda não é bem definida em Pediatria. Nossa casuística foi similar a dados relatados na literatura, tendo a maioria dos eventos trombóticos ocorrido durante fases de tratamento contendo a ASP e corticosteroides (indução e consolidação). A incidência relatada na literatura de TE sintomático associado a LLA é de 16% e a TE assintomática é de 37%. Em nosso estudo, entretanto, tivemos uma incidência de 8% do total dos casos, justificada pela amostra pequena e pelo uso irregular da ASP, por falta de medicação ou por complicações não trombóticas que contraindicaram seu uso. A idade é reconhecido fator de risco para TE associado a LLA. As crianças maiores de 10 anos são tratadas com protocolos mais intensivos, com doses maiores de esteroides e ASP. Nosso trabalho, ao contrário, encontrou predomínio de TE em crianças menores 10 anos. Por fim, nenhum dos pacientes apresentou seqüela ou óbito como consequência direta do TE, corroborando com a literatura, que não estabelece realização de profilaxia primária para trombose nos pacientes oncológicos. **Conclusão:** Eventos tromboembólicos ocorreram em 8% dos nossos pacientes com LLA. O risco de TE na LLA é multifatorial, podendo o evento preceder ou desenvolver-se durante o tratamento. Não encontramos evidências que justifiquem profilaxia antitrombótica durante o tratamento da LLA, tendo em vista a baixa incidência de complicações associadas ao TE e o risco de sangramento relacionada a seu uso.

698 AVALIAÇÃO DO CONTEÚDO DE HEMOGLOBINA DOS RETICULÓCITOS (RET-HE) EM PACIENTES INTERNADOS EM UTI NEONATAL E PEDIÁTRICA

Dzirba TA, Moss MF, Krum EA, Dionisio LM

Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG), Ponta Grossa, PR, Brasil

As deficiências nutricionais em bebês prematuros e de baixo peso ao nascer podem resultar no desenvolvimento de anemia, condição conhecida como anemia fisiológica da prematuridade. Recém-natos (RNs) prematuros em UTI apresentam altos índices de deficiência de ferro, e estabelecer a causa da anemia constitui um desafio. O principal achado na doença é a diminuição de hemoglobina eritropoiese acelerada. A hemoglobina diminui de forma mais acentuada em RNs prematuros (RNPT) do que nos RN a termo (RNT). A detecção precoce da deficiência de ferro viabiliza os cuidados durante a terapia intensiva, mas as medições dos parâmetros de ferro requerem quantidade de sangue substancial, o que piora ainda mais o quadro. Atualmente, analisadores hematológicos automatizados dispõem de parâmetros úteis na avaliação do status de ferro, como o RET-He e fração de reticulócitos imaturos (IRF), os quais refletem sua disponibilidade para a hematopoese. **Objetivo:** Avaliar o comportamento dos parâmetros reticulocitários em amostras de RNs e bebês até os 6 meses, correlacionando-os com idade, idade gestacional, peso e parâmetros do hemograma, observando o que ocorre ao longo do desenvolvimento, perfil pouco detalhado na literatura. **Material e métodos:** Trata-se de um estudo retrospectivo realizado no Hospital Universitário Regional dos Campos Gerais, em Ponta Grossa (PR), por meio de análise de prontuários eletrônicos e resultados de exames. Foram analisados 294 prontuários e laudos de pacientes admitidos em UTI Neonatal,

Pediátrica e Clínica Obstétrica. Nenhuma coleta de sangue específica foi realizada. Todas as amostras foram oriundas da rotina laboratorial, coletadas após solicitação médica. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG), parecer nº 2.896.948. Os resultados foram classificados de acordo com o peso ou idade gestacional. As amostras foram analisadas nos equipamentos Sysmex® XN-1000 (Sysmex Corporation, Kobe, Japão). Foi utilizado controle de qualidade interno em 3 níveis ao dia. **Resultados:** 44% (129) RNT e 56% (165) RNPT. 50,7% (149) tinham peso normal ao nascer (RNPN) e 49,3% (145), baixo peso (RNBP). O Ret-He foi menor nas primeiras 3 semanas nos RNPT (28,65 g vs. 33,4 g, $p = 0,0002$; 30,5 g vs. 32,9 g, $p = 0,0032$; 29,8 g vs. 32,6 g, $p = 0,0083$) e apresentou decaimento mais rápido em comparação aos RNT. Entre RNBP e RNPN tal diferença não foi observada. Não houve influência da prematuridade ou baixo peso no IRF%. **Discussão:** O Ret-He é um parâmetro sem custo elevado ou perda adicional de sangue usado para avaliar em tempo real a disponibilidade de ferro para a síntese de hemoglobina, detectando precocemente a deficiência de ferro e monitorando a atividade de eritropoese. Níveis reduzidos do conteúdo de Ret-He em RNPT podem ser atribuídos às condições patológicas comuns da prematuridade nesta faixa etária, principalmente durante os cuidados intensivos, as quais resultam no desenvolvimento de anemia ferropriva, condição altamente prevalente neste período. **Conclusão:** Novos parâmetros reticulocitários como o Ret-He constituem alternativas promissoras e seguras para a detecção precoce de anemias em RNs.

699 AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DE ARGINASE E SUA ASSOCIAÇÃO COM FUNÇÃO ENDOTELIAL EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM ANEMIA FALCIFORME

Sabarin AG^a, Ladeia AMT^a, Andrade BB^a, Junior JASM^a, Gutierrez MBA^b, Souza AJ^a, Silva JJ^a

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

^b Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Objetivos: Comparar os níveis de arginase I em pacientes portadores de anemia falciforme e indivíduos normais. Comparar os níveis de arginase I em subgrupos estratificados por uso de hidroxiureia (HU). Correlacionar os níveis de arginase I com os marcadores laboratoriais inflamatórios, lipídicos e de hemólise. Correlacionar os níveis de arginase I com a vasodilatação mediada por fluxo (VMF). **Material e métodos:** Estudo de coorte transversal controlado envolvendo 51 crianças e adolescentes estáveis com hemoglobina SS, das quais 21 em uso de HU e 31 crianças saudáveis. Realizadas dosagem das interleucinas (IL) 1 β , 6, 8, 10, 12p, 17A e TNF- α ; dosagem do colesterol total, triglicérides (TG), LDL-C e HDL-C; dosagem de proteína C reativa de alta sensibilidade (PCRas). A função endotelial foi avaliada através da vasodilatação mediada por fluxo (VMF) da artéria braquial e mensuração de arginase por meio de kit de ELISA. **Resultados:** Na comparação dos níveis de arginase entre o grupo de indivíduos falcêmicos (GF) e o grupo de controles (GC), saudáveis, observou-se que os níveis de arginase foram maiores nos GF ($p < 0,001$), não se observando diferença entre os indivíduos falcêmicos que usavam e não usavam HU ($p = 0,6117$). Em relação aos marcadores de inflamação, de lesão hepática e TG/HDL foram encontradas correlações positivas ($p < 0,005$) com arginase no grupo geral de pacientes, onde também se observou correlação negativa com VMF. No GC, arginase apresentou correlação positiva com marcadores de inflamação e no grupo em uso de HU, tendência à significância na correlação com TNF- α (0,0534), além de correlação negativa entre VMF e bilirrubinas. **Discussão:** Nossos resultados, além de confirmarem o papel da arginase na agressão endotelial, chamam atenção para a precocidade com que essa alteração pode ocorrer mesmo em pacientes estáveis. A comprovação de que o aumento de arginase ocorre desde a infância, aliado ao conhecimento de como ela participa da fisiopatologia da disfunção endotelial ao degradar a arginina, diminuindo o óxido nítrico, abre perspectivas para intervenções terapêuticas que possam modificar essa via de agressão vascular. O fato deste estudo ter mensurado níveis séricos de arginase I contribui para os resultados significantes de maior lesão hepática nos pacientes além de marcadores indicativos de hemólise. No entanto, o fato de ter sido evidenciado na população deste estudo diferenças bioquímicas importantes entre GC e GF, bem como relação de alguns desses marcadores com arginase no grupo geral mudando sua ex-

pressão quando comparamos os subgrupos, pode ser um indicativo do padrão inflamatório da doença. **Conclusão:** Foi demonstrado que indivíduos com anemia falciforme apresentam níveis mais elevados de arginase que indivíduos normais, não se observando diferença entre os níveis de arginase I entre os pacientes falcêmicos em uso de HU e os pacientes em não uso de HU. Quanto à correlação entre arginase I e marcadores bioquímicos, evidenciou-se diferenças estatísticas nos níveis de LDL, HDL, sendo essas correlações negativas, e BT, BD, BI, TGO, TGP, PCR, TG e IL8 com correlações positivas no grupo geral e HDL, IL8, IL1B, IL17A no GC, além de TNF-alfa no grupo em uso de HU. Em relação ao VMF, percebemos correlação negativa do mesmo com os níveis de arginase no grupo geral, não sendo evidenciada relação na análise dos subgrupos

700 BASES GENÉTICAS IDENTIFICÁVEIS COMO CAUSA DE ENCURTAMENTO TELOMÉRICO E ANEMIA APLÁSTICA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: EXPERIÊNCIA DE UM SERVIÇO DE REFERÊNCIA BRASILEIRO

Gava FM^a, Fontanini L^a, Zanoni MT^a, Darrigo-Jr LG^a, Santana BA^b, Donaires FS^b, Pinto AL^b, Catto LFB^c, Calado RT^c, Valera ET^a

^a Departamento de Puericultura e Pediatria, Disciplina de Hematologia Pediátrica, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

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

^c Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto (FUNDHERP), Departamento de Imagens Médicas, Hematologia e Oncologia Clínica, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

Objetivos: Identificar a proporção de crianças e adolescentes (0-21 anos) com encurtamento dos telômeros para a idade nos casos de anemia aplástica (AA) encaminhados a um serviço de Hematologia Pediátrica de referência; descrever as alterações genéticas identificadas como possíveis causadoras do encurtamento telomérico e AA nesta população. **Materiais e métodos:** Estudo retrospectivo longitudinal descritivo. Avaliação do comprimento telomérico em leucócitos totais de sangue periférico (SP) pelo método de Southern Blot. As amostras SP foram sequenciadas por *next generation sequencing* (NGS) usando um painel de captura híbrida customizado contendo 168 genes associados a aplasias e neoplasias hematológicas, sendo 16 desses genes relacionados à manutenção e reparo dos telômeros. As sequências geradas foram alinhadas com o algoritmo BWA-MEN, a chamada de variantes e anotação foram realizadas com ferramentas do GATK e ANNOVAR, respectivamente. A classificação e interpretação das variantes seguiram as recomendações da ACMG (*American College of Medical Genetics*). **Resultados:** No período de janeiro/2013 até julho/2019 um total de 119 crianças e adolescentes foram encaminhados para avaliação especializada no ambulatório de falências medulares do Hemocentro de Ribeirão Preto/HC-FMRP-USP. Setenta e cinco casos foram diagnosticados com graus variáveis de AA. Dezesesseis crianças e adolescentes (21,3%) apresentaram comprimento telomérico curto para a idade ($p < 10$). Destes, em 13 pacientes (81%) foram detectadas variantes genéticas patogênicas ou potencialmente patogênicas em genes relacionados direta ou indiretamente a manutenção dos telômeros: *TINF 2* (4 casos: p.R282H; p.R282C(2); p.P290C), *DKC1* (2 casos: p.K43E; p.A353V), *TERT* (2 casos: p.V777M; p.R865H), *TERC* (1 caso: r.94C>T), *FANCA* (1 caso: p.W745L*), *ZBTB48* (1 caso: p.A45S), *DHX36* (1 caso: p.R196W) e *RTEL* (1 caso: p.A1259fs e p.Y1086C duplo het). **Discussão:** As anemias aplásticas herdadas e adquiridas podem estar associadas com a manutenção anormal do comprimento telomérico (CT). O comprimento telomérico anormalmente curto para a idade mostrou-se uma ferramenta eficiente como triagem diagnóstica para a detecção de variantes genéticas patogênicas ou potencialmente patogênicas em genes relacionados com a manutenção e o reparo dos telômeros em pediatria. **Conclusão:** O diagnóstico de telômero curto para a idade é um bom preditor para a investigação genética de causas hereditárias de AA em crianças e adolescentes. Em associação aos dados clínicos e laboratoriais clássicos, a avaliação do comprimento telomérico pode ser uma ferramenta importante para o refinamento diagnóstico e planejamento terapêutico das AA herdadas em crianças.

701 CARIÓTIPO COMPLEXO E ALTERAÇÃO NO PADRÃO DE EXPRESSÃO DE DNMTS EM UMA CRIANÇA COM SÍNDROME MIELODISPLÁSICA PRIMÁRIA TRATADA COM TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS ALOGÊNICO

Silva BF^a, Kós E^a, Tavares RC^a, Sousa A^b, Costa ES^b, Lima SCS^c, Lovatel VL^a, Fernandez TS^a

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

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

^c Laboratório de Carcinogênese Molecular (CPQ), Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: A síndrome mielodisplásica compreende um grupo heterogêneo de doenças clonais de célula-tronco hematopoietica caracterizada por displasias na medula óssea e citopenias no sangue periférico. A SMD é uma doença rara em pacientes pediátricos. O transplante de células-tronco hematopoieticas (TCTH) alogênico tem sido considerado o único tratamento com potencial de cura para os pacientes com SMD. Devido a raridade da SMD pediátrica, existem poucos estudos mostrando o impacto das alterações epigenéticas e citogenéticas no TCTH alogênico nesse grupo de pacientes. **Objetivo:** Descrever o acompanhamento pré e pós-transplante de um paciente pediátrico com SMD, apresentando cariótipo complexo e alterações epigenéticas; discutir a influência dessas alterações e a instabilidade genômica observada devido a aquisição de uma alteração cromossômica clonal na recidiva da doença. **Material e métodos:** A análise citogenética foi realizada em células de medula óssea no pré e pós-TCTH pelas técnicas de bandeamento GTG e FISH. A análise da expressão relativa dos genes das DNA metiltransferases (DNMTs) foi realizada por PCR quantitativa em tempo real para o paciente e para 14 doadores pediátricos de medula óssea. **Resultado:** Paciente do sexo masculino, com 3 anos de idade, apresentando SMD/AREB foi indicado para o TCTH alogênico. A análise citogenética mostrou a presença de um cariótipo complexo [49,XY,del(3)(q21),del(6)(q21),+del(6)(q21),+8,del(12)(p11)] e aumento de expressão de DNMT1, DNMT3A, DNMT3B em relação aos doadores. O paciente fez TCTH-alógeno aparentado com HLA idêntico, no entanto apresentou recidiva após 180 dias. A análise citogenética mostrou evolução cariotípica clonal com a aquisição da del(3)(q21). O paciente faleceu após 8 meses em relação à data do transplante. **Discussão:** O cariótipo complexo tem sido descrito como prognóstico desfavorável e indicação para o TCTH alogênico. Poucos estudos mostram a aquisição de novas alterações cromossômicas durante o acompanhamento pós-transplante. Nesse estudo foi observada evolução cariotípica clonal durante a recidiva da doença, sugerindo a presença de instabilidade genômica. A instabilidade genômica pode estar relacionada com a presença de alterações epigenéticas, onde alterações no padrão de expressão das DNMT têm um papel relevante. **Conclusão:** A aquisição de uma alteração cromossômica clonal na recidiva da doença mostra a importância da análise citogenética no pós-transplante e sugere a presença de instabilidade genômica. A presença de cariótipo complexo e alterações no padrão de expressão dos genes das DNMTs estiveram associadas com um prognóstico desfavorável pós-TCTH alogênico.

702 CHARACTERIZATION OF MOLECULAR MECHANISM RESPONSIBLE FOR FLT3 GENE OVEREXPRESSION IN ACUTE LEUKEMIAS

Poubel CP^{a,b}, Maciel ALT^a, Barbosa TC^a, Mansur MB^a, Emerenciano M^a, Boroni M^b

^a Grupo de Estudo para Câncer Molecular, Divisão de Pesquisa Clínica, Centro de Pesquisa, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^b Laboratório de Bioinformática e Biologia Computacional, Centro de Pesquisa, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introduction: FLT3 overexpression is a recurrent event in many high-risk subtypes of acute leukemia. FLT3 activating mutations (FLT3-AM) explain only 35% of acute myeloid leukemia (AML) and 12.5% of acute lymphoblastic leukemia (ALL) cases with FLT3 overexpression, supporting the idea that there are other regulatory mechanisms responsible for this aberrant profile. Recent studies have described that

somatically acquired mutations in non-coding regulatory regions of the DNA can create neomorphic enhancers leading to an aberrant expression of critical oncogenes. Therefore, we hypothesized that neomorphic enhancers could be a possible molecular mechanism responsible for *FLT3* overexpression in both ALL and AML cases lacking *FLT3* -AM. **Methods:** We first characterized *FLT3* expression in a panel of AML, B and T-ALL cell lines using RNA sequencing data available on the Cancer Cell Line Encyclopedia website. These cell lines were then grouped according to the presence or absence of known *FLT3* -AM based on variants data available on the same portal. Subsequently, we used chromatin immunoprecipitation sequencing (ChIP-seq) data for histone H3 lysine 27 acetylation (H3K27ac), a mark of active chromatin, of leukemia cell lines available on the Gene Expression Omnibus repository to evaluate potential enhancer regions associated with *FLT3* overexpression. The data were processed using the FastQC, Trimmomatic, BWA and MACS2 tools. By combining all these data, we classified the leukemia cell lines in three groups in order to search for differential active chromatin regions: 1) *FLT3* overexpression with *FLT3* -AM, 2) *FLT3* overexpression without *FLT3* -AM; and 3) *FLT3* normal or low expression. **Results:** We have characterized 35 AML, 15 B-ALL and 15 T-ALL cell lines according to *FLT3* expression. Only three AML cell lines showed *FLT3* -AM (MOLM13, MV-4;11, PL-21) and these mutations were not found in other leukemia subtypes. Based on data availability, five AML, four B-ALL and six T-ALL cell lines were evaluated for H3K27ac ChIP-seq. Our preliminary results demonstrated active chromatin regions upstream of *FLT3* transcriptional start site in two B-ALL cell lines with *FLT3* overexpression (SEM, RS-4;11), which are not present in normal CD34+ hematopoietic stem cells (HSCs). We also observed the presence of aberrant H3K27ac marks in MOLM13 and MV-4;11 within the *FLT3* promoter region when compared to normal CD34+ HSCs or compared to other AML cell lines with *FLT3* overexpression but without any *FLT3* -AM. This mark was not observed in T-ALL, nor in normal thymic cells. For AML groups, we identified 10581 differential peaks present in group 2 (versus group 1 and group 3), which 45% is located in distal intergenic regions. Among these peaks, we observed 5 regions that co-occur with variants in group 2 cell lines. **Conclusion:** Our data show the presence of potential neomorphic enhancer regions in cell lines with *FLT3* overexpression, however, further analyses are required to confirm these initial findings. For this, ChIP-seq data sets of other histone-modifications will be analyzed. Then, we will search for alterations with potential neomorphic enhancer formation in these non-coding regulatory regions in both cell lines and patient samples. The results will be validated by *in vitro* assays in order to demonstrate the association between the neomorphic enhancer and *FLT3* overexpression.

703 CHEDIAK HIGASHI COM EVOLUÇÃO PARA SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICA: RELATO DE CASO

Gabriel LP, Pedro HA, Silva TCPM, Feitosa ACS, Azevedo AMB, Sousa AM, Bueno AP, Costa ES, Silva RSP, Vianna DT

Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: A síndrome de Chediak-Higashi (SCH) é uma doença de herança autossômica associada à mutação no gene regulador do transporte lisossomal (LYST ou CHS1). Fenotipicamente os pacientes apresentam albinismo oculocutâneo, além de imunodeficiência, com risco de evolução para fase acelerada (semelhante à síndrome hemofagocítica). **Objetivos:** Descrever caso de SCH em fase acelerada, tratado com protocolo HLH 2004, posteriormente encaminhado a transplante de medula óssea. **Material e métodos:** Estudo retrospectivo, descritivo, baseado em revisão de prontuário. **Resultados:** TCS, 12 anos, história de febre, hepatoesplenomegalia, pancitopenia, despigmentação da pele, íris e cabelo (coloração acinzentada). Sangue periférico com células com grânulos azurófilos gigante. Laboratório: pancitopenia (Hb 6,7 g/dL, leucócitos 1.340/mm³, neutrófilos 210/mm³, plaquetas 41 mil/mcL), hipertrigliceridemia, hiperferritinemia. Mielograma com figuras de hemofagocitose. LCR: pleocitose e aumento de proteínas. RNM de crânio: áreas de hipersinal no flair na substância branca periventricular, centro semiovalares e coroa irradiadas e foco em núcleo caudado à esquerda. Baseado na clínica e resultados laboratoriais preenchia critérios para hemofagocitose (fase acelerada). Foi iniciado protocolo HLH-2004, evoluindo com importante melhora clínica, entretanto sem normalização do líquido após duas semanas de terapia, sendo associado meto-

trexate intratecal, com resposta completa após quatro doses. A criança evoluiu com normalização do hemograma, ferritina e triglicerídeo e regressão das visceromegalias. Foi então encaminhado para transplante de medula óssea alogeneico não aparentado. **Discussão:** SCH é dividida didaticamente em fase estável e fase rápida ou acelerada. O paciente descrito obteve confirmação diagnóstica já na fase acelerada, com pior prognóstico. Cerca de 85% dos indivíduos com SCH evoluirão com a fase acelerada caso não sejam diagnosticados e tratados precocemente, cuja característica principal é intensa leucocitose, culminando frequentemente em morte se não tratada. O atual tratamento de escolha é o protocolo *Hemophagocytic lymphohistiocytosis*, sendo a última atualização em 2004 (HLH-2004). A fase acelerada ou HLH possui os mesmos critérios diagnósticos, sendo caracterizadas por uma reação inflamatória intensa e com ativação excessiva de linfócitos T CD8 e histiócitos. Esta ativação leva ao aumento de produção de fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interferon gama (IFN- β), interleucinas e CD-25. O TNF- α contribui para a ativação de macrófagos, levando à hemofagocitose e consequente citopenia, além de causar a inibição de lipase de lipoproteínas, o que justifica o aumento dos triglicerídeos na síndrome. Além disso, juntamente com o IFN- β e a interleucina 1 β , o TNF- α diminui a hematopoiese, aumentando a citopenia. Os macrófagos ativados fagocitam outras células hematopoéticas, além de secretarem ativador de plasminogênio e ferritina, justificando o aumento da ferritina. **Conclusão:** A síndrome de Chediak-Higashi, apesar de rara, necessita de rápido diagnóstico para impedir a progressão para formas mais graves, como a fase acelerada.

704 COMBINING FLT3 STATUS MUTATION WITH POLYCOMB COMPLEX GENES EXPRESSION PROFILE IN BRAZILIAN CHILDREN WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA

Figueiredo AF^a, Land MGP^b, Ferreira GM^a, Mencilha A^c, Binato R^a, Matos RRC^a, Liehr T^d, Silva MLM^a, Abdelhay E^a

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

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

^c Departamento de Biofísica e Biometria, Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^d Jena University Hospital, Jena, Germany

Objective: Acute myeloid leukemia (AML) is a heterogeneous group of hematologic malignancies characterized by specific genetic, morphological and clinical aspects. The heterogeneous nature of AML is represented by the diversity of cytogenetic and molecular alterations described in recent decades. Despite great progress in understanding the pathogenesis of AML, the overall survival rate of pediatric patients only reaches about 55% and is still considered as an unacceptable cure rate. Recent studies have shown that pediatric AML has few genetic alterations, suggesting that a small number of them are necessary for the development of AML in this age group when compared to other cancers and adult AML. Epigenetic changes appear to be involved in the aberrant transcriptional program observed in AML. In this context, the Polycomb group (PcG) genes have emerged as important participants in this process. We compared the expression levels of 4 genes from the PcG repressive complexes, EZH2, YY1, BMI1, and SUZ12 in a cohort of 68 Brazilian children, according to selected clinical and biological features, including *FLT3* gene mutations. **Material and methods:** Newly diagnosed cases of AML were included in the study. Diagnosis of AML was based on morphology on bone marrow (BM) aspirates, cytochemistry, and flow cytometric immunophenotyping. Chromosomal analysis was performed on BM by short-term unstimulated cultures using classical and molecular cytogenetic techniques. Screening for *FLT3*-ITD mutations was performed by PCR, and PcG genes expression profile was performed by RT-qPCR. **Results and discussion:** The median age was 10 years (range 1-16 years). Twenty-nine cases were classified as AML-M3, thirty-nine were classified as in AML M0/M1 (n = 7), AML M2 (n = 6), AML M4/M5 (n = 24), AML M6 (n = 1), and AML M7 (n = 1) using the classical FAB morphology. *FLT3* -ITD mutations were detected in 20 cases. Our results show significant differences in the expression levels of EZH2 and BMI1 between APL, AML patients, and healthy donors. When we compared APL and AML with clinical and laboratory data, we observed that APL was more associated with platelets count < 40,000 and patients' age < 8 years, EZH2 and LN(BMI1) and *FLT3*-ITD in univariate analysis. In our

predictive model, the *BMI1* gene and *FLT3* -ITD mutation were the main factors capable of predicting the APL phenotype. **Conclusion:** Our findings suggest that higher expression levels of *BMI1* and *FLT3* -ITD mutation were more significantly correlated with APL patients than with other AML subtypes in children, and the expression levels of *BMI1* presented a different landscape than the one previously reported in adult AML.

705 COMPARAÇÃO DA RESPOSTA INDUTÓRIA POR DRM NOS PACIENTES COM LLA TRATADOS PELO BFM 2009×GBTLI 2009 EM UMA ÚNICA INSTITUIÇÃO

Gomez KNM, Cristofani LM, Silva BCAA, Machado AMRG, Guedes GACR, Krohling DAN, Nero LGACSD, Correa ACR, Silva MO, Parisidutra M

Instituto de Tratamento do Câncer Infantil (ITACI), Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP, Brasil

Objetivos: Avaliar e comparar a taxa de remissão completa ao final da indução por DRM nos pacientes portadores de LLA tratados pelos protocolos BFM 2009×GBTLI 2009 em uma instituição entre 2009 e 2019. **Métodos:** Estudo retrospectivo por análise de prontuário dos pacientes portadores de LLA diagnosticados e tratados pelos protocolos GBTLI 2009 ou BFM 2009, entre março de 2009 e julho de 2019, com idade ao diagnóstico de 0 a 16 anos. Foi considerado como resposta completa o valor de DRM no final da indução de 0,01% (10⁻³) para pacientes tratados de leucemia B-derivada e de 0,1% (10⁻²) para a T derivada. **Resultados:** Foram analisados 123 casos, sendo 94 incluídos no GBTLI 2009 e 29 do BFM 2009. O DRM positivo no final de indução foi encontrando em 29 (23%) dos casos analisados. Com relação ao GBTLI, havia 22% (21/94) de DRM positiva ao final da indução, sendo que a maioria já era classificada como AR, e, destes, 13% responderam lentos. No grupo tratado pelo protocolo BFM, encontrou-se 27,6% (8/29) de positividade para DRM, a maioria também classificada como de alto risco ao diagnóstico (17%). **Discussão:** Os protocolos atuais de tratamento de LLA levaram a uma sobrevida livre de doença em 5 anos de aproximadamente 80%. Algumas características como imunofenotipagem e citogenética desfavorável, influenciam sensivelmente os resultados terapêuticos, porém o fator de risco mais importante é a resposta ao tratamento, avaliada pela presença ou não de DRM. A mensuração de DRM ao final da indução é necessária para definição dos grupos de risco e da terapia. É considerada também como principal fator prognóstico. Os protocolos modernos associam o uso de 3 ou 4 drogas na indução, mas há falha em cerca de 0,25 a 10%. Para a maioria dos estudos, a morte durante a indução, refletindo a toxicidade, é considerada como falha. Em nossa casuística, em ambos os protocolos, notou-se maior porcentagem de DRM positiva ao final da indução nos pacientes previamente classificados como de alto risco (13% no GBTLI e 17% no BFM). Os pacientes de baixo risco apresentaram menor porcentagem, sendo 4% no GBTLI e 0% no BFM. Não houve diferença estatística significativa entre os protocolos. Não foi avaliado evolução dos pacientes a longo prazo, uma vez que alguns grande parte dos paciente ainda encontra-se em tratamento ou com tempo fora de terapia ainda reduzido. Tal estudo será realizado futuramente. **Conclusão:** Os pacientes de alto risco têm mais probabilidade de apresentar DRM positiva ao final da indução do que os pacientes de baixo risco e risco intermediário. Não houve diferença estatisticamente significativa entre protocolos BFM 2009 e GBTLI 2009 em relação a presença de DRM ao final da indução.

706 COMPLICAÇÕES INFECCIOSAS NA FASE DE INDUÇÃO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS PORTADORES DE LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA, RATADOS PELO GBTLI – 2009 EM UMA ÚNICA INSTITUIÇÃO

Correa ACR, Krohling DAN, Parisidutra M, Silva MO, Guedes GACR, Machado AMRG, Silva BCAA, Gomez KNM, Nero LGACSD, Cristofani LM

Instituto de Tratamento do Câncer Infantil (ITACI), Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP, Brasil

Objetivos: Descrever perfil demográfico e complicações infecciosas que exigiram internação de pacientes pediátricos portadores de leu-

cemia linfóide aguda (LLA) tratados pelo protocolo do Grupo Brasileiro de Tratamento das Leucemias da Infância (GBTLI – 2009). **Métodos:** Estudo longitudinal, observacional e retrospectivo de caráter descritivo por análise de dados de prontuários de todos os pacientes pediátricos portadores de LLA tratados pelo protocolo GBTLI 2009 em um único serviço terciário de atenção à saúde, no período de 2009 a 2017. **Resultados:** Foram incluídos 102 pacientes leucêmicos tratados no período. Quatorze pacientes (13,7%) foram excluídos por início de tratamento em outra instituição de saúde. A amostra de 88 pacientes apresenta relação de 1:1 entre sexos masculino e feminino, idade ao diagnóstico entre 0,6 a 16 anos (mediana: 5 anos). Nove pacientes (10%) tinham LLA T e 79 (90%) tinham LLA B. Profilaxia para *P. jirovecii* com SMZ/TMP foi administrada a todos os pacientes. 13% dos pacientes receberam profilaxia antifúngica (micafungina ou fluconazol) e 12,5% receberam profilaxia antibacteriana com ciprofloxacino durante fases de neutropenia. Sessenta e três pacientes (72%) apresentaram complicações infecciosas com necessidade de internação: febre no imunossuprimido (41%), neutropenia febril (17%), pneumonia (11%), infecções cutâneas (10%), diarreia (8%), infecção de corrente sanguínea (6%), infecção do trato urinário (6%), herpes-vírus (5%), tífite (3%), otite média aguda (3%), choque séptico (2%) e piartrite (2%). Vinte e um pacientes (24%) apresentaram uma segunda internação no período indutório do tratamento, por neutropenia febril (38%), infecção de corrente sanguínea (19%), tífite (14%), infecção cutânea (10%), infecção do trato urinário (10%), pneumonia (10%), diarreia (10%), síndrome gripal (5%), colangite (5%), pancreatite (5%) e amigdalite (5%). Não houve registro de óbitos no período. **Discussão:** As taxas de mortalidade indutória relacionada à infecção variam de 1,7 a 2,4%, conforme dados da literatura. O presente estudo, contraditoriamente, não apresentou mortalidade relatada na população analisada. Corroborando estudos prévios, neutropenia febril foi a complicação infecciosa mais frequente na nossa casuística. Inaba. H et al. (2017), em avaliação de 409 crianças em tratamento para LLA, encontrou como maiores incidências: neutropenia febril, infecções de vias aéreas superiores, infecções de corrente sanguínea e de trato gastrointestinal e uma maior incidência de pneumonia e infecções cutâneas em período de indução. **Conclusão:** O presente estudo evidenciou alta taxa de complicações infecciosas com necessidade de internação em período indutório de tratamento das LLA. Não houve mortalidade documentada, mas as complicações infecciosas graves interferem na continuidade de quimioterapia e a intervenção para redução e resolução satisfatória desses eventos é de extrema importância na melhoria dos resultados no tratamento da LLA.

707 CRIANÇAS COM DOENÇA FALCIFORME SUBMETIDAS AO TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS: COMPARAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA COM TRATAMENTO CONVENCIONAL

Cardoso EAO^a, Lotério LDS^a, Guimarães ALC^b, Garcia JT^a, Júnior LGD^b, Grecco CES^b, Oliveira MC^b, Cunha RLG^b, Simões BP^b, Santos MAD^b

^a Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

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

Introdução: Crianças com doença falciforme (DF) apresentam comprometimento na qualidade de vida (QV), alta evasão escolar e sofrem com consequências físicas da doença, sendo o transplante de células-tronco hematopoieticas uma possibilidade curativa para esses pacientes. **Objetivo:** Considerando-se que as alterações na QV constituem um marcador importante para confirmação da efetividade do TCTH, objetivou-se comparar os escores da QV de pacientes com doenças falciformes submetidos ao TCTH, antes e 1 ano após o procedimento, com os escores de pacientes com a mesma doença que não se submeteram ao TCTH. **Método:** A amostra foi composta 20 pacientes, 10 transplantados (G1) e 10 não transplantados (G2). Na seleção do G2, foram controladas as seguintes variáveis: diagnóstico, sexo, idade e escolaridade, sendo o tipo de tratamento a variável diferenciadora dos dois grupos. Foram avaliados, em cada grupo, sete meninos e três meninas, com idades entre 10 e 14 anos (considerado o critério da ONU de infância até 15 anos). O instrumento aplicado foi o questionário PedsQL 4.0, específico para avaliar a QV de crianças e adolescentes

de 5 a 18 anos. Os itens foram pontuados em escala de 0 a 100, sendo que escores mais altos indicam melhor QV. Os dados foram agrupados em dois grandes domínios (funcionamento físico e saúde psicossocial), que depois foram subdivididos em quatro componentes (físico, escolar, social e emocional). Esses foram submetidos à análise estatística, adotando $p \leq 0,05$. **Resultados:** Em relação aos dados pré-TCTH: constatou-se uma melhor qualidade de vida nos pacientes do tratamento convencional: a) escolar: X pré = 58,35 (dp = 22,7) e X G2 = 82,0 (dp = 14,6); $p = 0,01$; b) social: X pré = 70,15 (dp = 26,1) e X G2 = 90,0 (dp = 13,5); $p = 0,04$ e c) emocional: X pré = 51,7 (dp = 15,3) e X G2 = 76,0 (dp = 26,1); $p = 0,02$. O componente físico encontrava-se mais preservado no G2 (X = 77,0; dp = 34,6) que no pré G1 (X = 67,15; dp = 16,6), mas sem uma diferença significativa. Analisando os componentes isoladamente no G1, pré e pós, teve-se uma melhora significativa nos componentes: a) escolar: X pré = 58,35 (dp = 22,7) e X pós = 75,2 (dp = 22,3); $p = 0,03$; b) social: X pré = 70,15 (dp = 26,1) e X pós = 88,5 (dp = 16,0); $p = 0,03$; e c) emocional: X pré = 51,7 (dp = 15,3) e X pós = 72,3 (dp = 10,8); $p = 0,000674$. O componente físico apresentou melhoras, mas sem diferença significativa: X pré = 67,15 (dp = 16,6) e X pós = 78,5 (dp = 18,6). A comparação entre pós G1 e G2 não mostrou diferença significativa em nenhum dos componentes: a) escolar: X pós = 75,2 (dp = 22,3) e X G2 = 82,0 (dp = 14,6); b) social: X pós = 88,5 (dp = 16,0) e X G2 = 90,0 (dp = 13,5); c) emocional: X pós = 72,3 (dp = 10,8) e X G2 = 76,7 (dp = 26,1) e d) físico X pós = 78,5 (dp = 18,6) e X G2 = 77,5 (dp = 34,6). **Discussão:** Constatou-se, portanto, que a QV dos pacientes estava comprometida antes do transplante quando comparada aos pacientes do G2. Comprovou-se, após o TCTH, uma melhora da QV, especialmente quando comparados os momentos pré e pós-TCTH. O fato de um ano após o transplante a qualidade de vida dos pacientes se igualar a das crianças do tratamento convencional é um bom indicativo. **Conclusão:** De um modo geral, têm-se indicadores que comprovam a eficácia do TCTH no tocante a melhora da QV das crianças submetidas a esse procedimento.

708 CYTOGENOMIC STUDIES HIGHLIGHT A NOVEL PUTATIVE GENE AND SOMATIC HOMOZYGOUS LOSS OF SH2B3 GENE AND ITS PRESENCE IN CONSTITUTIVE CELLS: DISCUSSING IAMP21 LEUKEMOGENIC MECHANISMS IN PEDIATRIC ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

Matos RRC^a, Othman MA^b, Ferreira GM^a, Monteso KCA^a, Souza MT^a, Rouxinol S^c, Melo J^d, Carreira I^d, Liehr T^b, Silva MLM^a

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

^b Jena University Hospital, Jena, Germany

^c Hospital Federal da Lagoa, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^d Faculty of Medicine, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

Objectives: Intrachromosomal amplification of chromosome 21 (iAMP21) is recognized as a new subtype of acute lymphoblastic leukemia (ALL), recently considered as a high-risk entity, and is present in 2% of childhood B-ALL. iAMP21 is so far described as three or more additional copies of the RUNX1 gene on an abnormal chromosome 21. Although, there are cases reported in the literature with three or more extra RUNX1 signals located not only on the abnormal chromosome 21. Recently, it has been reported that aberrations in SH2B3, a gene which encodes an adaptor involved in the negative regulation of multiple tyrosine kinase and cytokine signaling pathways, are preferentially associated with iAMP21 leukemias. Thus, the identification of novel secondary genetic aberrations may yield important information to potentially indicate novel targets for therapeutic intervention. Here we describe homozygous deletion of SH2B3 gene, chromothripsis of chromosome 21, and a translocation t(15;21)(q25.3;q22.1) with NTRK3 gene rearrangement, in a child with iAMP21-ALL. **Methods and results:** Molecular cytogenetic studies detected the iAMP21, revealing the karyotype as 46,XX,der(21)(21pter->21q22.12::21q22.12amp::21p11.1>21q22.12::21q22.12amp::15q25.3>14qter),der(15)t(15;21)(q25.3;q22.1). Array comparative genomic hybridization (aCGH) analysis confirmed the amplification of chromosome 21 and revealed further genomic imbalances. The RT-qPCR analysis detected elevated expression levels of the RUNX1 gene (68-fold) and reduced expression of CDK6 gene (0.057-fold). **Discussion and conclusion:** Importantly, in this study, we show the involvement of the SH2B3 gene on the

genesis of iAMP21, presenting a homozygous loss in somatic cells and its presence in constitutive cells. Besides, we highlight the presence of the NTRK3, a leukemic putative gene, for the first time in a child with B-ALL.

709 CYTOGENOMIC STUDIES IN AN INFANT WITH BCR-ABL1(+) NON-DOWN ACUTE MEGAKARYOBLASTIC LEUKEMIA: DE NOVO OR BLAST CRISIS, DOES IT MATTER?

Monteso KCA^a, Matos RRC^a, Rouxinol M^b, Rocha MM^a, Costa ES^c, Land MG^c, Rosenberg C^d, Dandrea M^e, Zalcberg I^a, Silva MLM^a

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

^b Hospital Federal da Lagoa, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

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

^d Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brazil

^e Gene One, Laboratório Dasa, Brazil

Objectives: Acute megakaryoblastic leukemia (AMKL) accounts for < 5% of acute myeloid leukemia (AML), and Pediatric AMKL comprises 4%-15% of all AML patients. The disease is divided into 2 subgroups: AMKL patients with Down syndrome (DS-AMKL), and AMKL patients without DS (non-DS-AMKL). Pediatric non-DS-AMKL represents a heterogeneous group of patients, generally with a poor outcome, and with lower event-free survival than DS-AMKL and pediatric AML, even experiencing intensified treatment. Childhood chronic myeloid leukemia (CML) (3% of pediatric leukemias) is a clonal disorder of pluripotent hematopoietic stem cells characterized by the balanced, reciprocal translocation t(9;22)(q34;q11), and is molecularly characterized by the rearrangement between the ABL1 and BCR genes, resulting in a hybrid 8.5 kb mRNA translated into a fusion protein. In rare occasions, patients with CML can present directly in a blast crisis (BC), and even rarer, BC with features reminiscent of AMKL is observed. In this sense, the incidence of t(9;22) in AMKL varies considerably in the literature: about 20-60%, which may occur due to inconsistency in the inclusion/exclusion criteria of the CML blastic phase. In this context, some reports in the literature observe that Ph+ AL and BP-CML are two distinct entities. Clinically, in AMKL, the median age at the time of diagnosis is reported to be usually younger. Also, splenomegaly, peripheral blood basophilia, and bone marrow basophilia were less commonly observed in AMKL than in CML-MBC (myeloid blast crisis). The literature reports that despite cases of Ph+ AML having lower marrow cellularity and lower bone marrow myeloid/erythroid ratio than CML-MBC cases, there were important morphologic characteristics present in the 2 groups. Thus, these 2 diseases could not be reliably separated by morphologic features alone. On the other hand, more than differences in the frequency of additional abnormalities (80% of BP-CML, 68% of Ph+ AML, and 53% of Ph+ ALL), the types of abnormalities described are also different in BP-CML and Ph+ AL. These observations may suggest that the genetic mechanisms for leukemogenesis in Ph+ AML may differ from those in CML-MBC, which reinforces the importance of detailed cytogenomic and molecular analysis to better define the genomic differences between the patient's karyotypes. **Aims and methods:** In this work, we present cytogenomic data (using G-banding, FISH, a-CGH and NGS) of an infant with BCR-ABL1(+) and WT1, C-KIT, and SETBP1 mutations associated with a very poor prognosis. **Results:** Cytogenetic and FISH analysis of the bone marrow cells showed the translocation t(9;22)(q34;q22) and the presence of the fusion BCR-ABL1, in both diploid and polyploid cell populations. Array-CGH showed no deletions in IKZF1 and CDKN2A genes. NGS studies revealed mutations in WT1, C-KIT, and SETBP1 genes. **Discussion and conclusion:** We are presenting for the first time in the literature the case of an 11-month-old child with a Philadelphia chromosome-associated leukemia. Although, if the difference between a blast crisis or a *de novo* leukemia is fundamental for treatment, more similar cases are still needed to complete this question. However, genomic studies are moving in this direction, as in the molecular target study in the literature which showed T-cell receptor gene therapy targeting WT1 for preventing AML recurrence in individuals at increased risk of post-HCT relapse.

710 CYTO-MOLECULAR APPROACHES DETECTED NOVEL GENE REARRANGEMENTS AND 16.5% OF COMPLEX KARYOTYPES IN 146 BRAZILIAN CHILDREN WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA: AN ORIGINAL WORK

Matos RRC^a, Liehr T^b, Montoso KCA^a, Figueiredo AF^a, Souza MT^a, Ferreira GM^a, Binato R^a, Land M^c, Ribeiro RC^d, Silva MLM^a

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

^b Jena University Hospital, Jena, Germany

^c Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira (IPPMG),

Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

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

Objectives: Acute Myeloid Leukemia (AML) represents a heterogeneous group of hematologic malignancies. In the AML, cytogenetic alterations can be found associated with the risk groups according to the World Health Organization (WHO) classification and related to morphological subtypes according to the French-American-British classification (FAB). For example, the t(8;21)(q22;q22)/RUNX1-RUNX1T1, also associated with the FAB M2 subtype; t(15;17)(q22;q21)/PML-RAR α , associated with FAB M3; inv(16)(p13;q22)/CBF β -MYH11, associated with M4, which are related to a favorable prognosis, according to the treatment response. On the other hand, patients with -5 or del(5q), -7 or del(7q), inv(3q)/t(3;3)(q21;q26)/GATA2/MECOM, the t(6;9)(p23;q34)/DEK-NUP214, del(9q), t(9;22)(q34;q11)/BCR-ABL1, KMT2A gene rearrangements, and complex karyotypes, with these abnormalities and/or other cryptic aberrations, are selected for high-risk protocol, including bone marrow transplantation. The literature presents an incidence of 10% of complex karyotypes in AML, which may cryptically carry one or more chromosomal abnormalities that may be responsible for adverse prognosis. Also, it has been suggesting a correlation between the set of aberrations detected in a complex karyotype and the clinical response, which makes clear the need for refining this karyotype profile. Cytogenetic studies are still considered one of the most powerful tools for understanding the chromosomal rearrangements and mechanisms underlying the leukemic transformation. **Aims and methods:** In this work, we aim to detect and characterize, through the combination of conventional (G-banding) and molecular (fluorescence in situ hybridization, Multiplex-FISH, and multicolor chromosome banding), complex and/or inconclusive karyotypes, in order to contribute to a better definition of the karyotype profile of pediatric patients diagnosed with AML. **Results:** From our total sample of pediatric patients diagnosed with AML, 22 (16.5%) were characterized as presenting complex karyotypes. **Discussion and conclusion:** In this context, this study was important to discuss for the first time the prevalence of CCs and its impact on the genesis of Brazilian childhood AML. Besides, the results of this work demonstrate the efficacy of the cytomolecular approaches in the characterization of complex karyotypes, and also contributed with new findings for the literature.

711 CYTO-MOLECULAR STUDIES AND NOVEL KMT2A-AFDN SEQUENCING DATA IN A PRO-B-ALL INFANT: DISCUSSING THE DIFFERENCE BETWEEN ACUTE LEUCEMIAS TREATMENT PROTOCOLS

Matos RRC^a, Montoso KCA^a, Rocha MM^a, Ferreira GM^a, Rouxinol M^b, Meyer C^c, Marschalek R^c, Binato R^a, Land MG^d, Silva MLM^a

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

^b Hospital Federal da Lagoa, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^c Institute of Pharmaceutical Biology, Diagnostic Center of Acute Leukemia, Goethe University, Frankfurt, Germany

^d Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira (IPPMG),

Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

Objectives: Chromosomal translocations involving the KMT2A gene (aka MLL) are reported in 18% of pediatric patients with acute myeloid leukemia (AML) and 6-8% of children with acute lymphoblastic leukemia (ALL). However, in infants (< 1 year of age), 70% of patients with ALL and 35-50% of patients with AML present KMT2A rearrangements (KMT2A-r). KMT2A-r are genetically heterogeneous, and the presence of distinct KMT2A-r is an independent dismal prognostic factor, while very few KMT2A rearrangements display either a good or an intermediate outcome. The translocation t(6;11)(q27;q23) represents about 5% of acute leukemia with 11q23/KMT2A-r and is

more frequent in AML than in ALL (7.8% of KMT2A-r AML vs 1.8% of KMT2A-r ALL). It has been mainly found in AML-M5 and M4 and is associated with a poor prognosis. This abnormality is rare in infants (0.3%) and more frequent in children (6.6%) and adults (6%). Balgobind and coworkers (2009), in a study with 35 pediatric patients with KMT2A-r AML, reported a frequency of 8% of infant cases. The t(6;11) can be very elusive, escaping recognition with conventional banding techniques, and thus may have been overlooked and mistakenly described as deletion on 11q23. Martineau and colleagues (1998), in a series of 30 AL cases with t(6;11)(q27;q23) (27 AMLs and 3 ALLs), reported additional chromosome abnormalities in 10% of the studied cases. Molecularly, the t(6;11)(q27;q23) is characterized by the fusion between the KMT2A gene located on 11q23, and the AFDN gene (aka AF6 and MLLT4) on 6q27. The AFDN protein is a scaffolding protein with a role in cell-cell junctional complexes. It plays an essential role in regulating apical-basal polarity and adherens junction integrity. Loss of expression or lower expression of AFDN is found correlated with poor prognosis in different types of cancer. In this sense, systematic cytomolecular and cytogenomic monitoring has been proven necessary, not only for demonstrating the t(6;11)(q27;q23)/KMT2A-AFDN true frequency but also to ascertain the KMT2A partner gene and its genomic mutational profile. Herein we report the case of an infant with Pro-B-ALL, which presented a novel breakpoint in the fusion KMT2A-AFDN involving intron 23 of the KMT2A gene. **Methods and results:** GTG banding revealed the karyotype as 50,XY,+6,t(6;11)(q27;q23),+12,+19,+22. The FISH analysis was positive for KMT2A-r+, and also revealed a KMT2A extra signal. LDI-PCR sequencing showed the fusion MLL (Intron 23) - AFDN (Intron 1). **Discussion and conclusion:** The translocation t(6;11)(q27;q23) in childhood AML is directed to a high-risk protocol in infants. On the other hand, its presence in infants' ALL is dependent on (i) the response to the initial treatment and (ii) the information from the minimal residual disease (DRM) follow-up, to be considered high risk. The presence of the new variant observed by LDI-PCR sequencing may be related to the rare presence of this transfer in infants. Besides, further sequencing approaches may contribute to immunological studies in the management of the child presenting this rare translocation of childhood AML.

712 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE PANCITOPENIA EM SERVIÇO DE HEMATOLOGIA PEDIÁTRICA NO RIO DE JANEIRO

Sanches ACA, Munhoz AL, Silva MR, Raposo BL, Souza JEM, Suhett A, Rouxinol S, Leite R, Maia SM

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

Objetivo: Descrever 2 casos de leishmaniose visceral (LV) encaminhados ao serviço de Hematologia Pediátrica para investigação de pancitopenia e diagnóstico diferencial das leucemias. **Metodologia:** Descrição através de revisão do prontuário. **Resultados:** G.S.C, 6 anos, morador de Santa Cruz, zona oeste do Rio de Janeiro, apresentando pancitopenia, esplenomegalia e febre diária há 3 meses. Encaminhado por suspeita de leucemia aguda. Exames iniciais com teste rápido em sangue periférico para leishmaniose positivo e mielograma com amastigotas. Iniciado tratamento com anfotericina B lipossomal 3 mg/kg/dia imediatamente após o diagnóstico. Teve melhora dos episódios febris após 2 dias e alta após 7 dias completos de tratamento. A.M.O, 4 anos, morador do Méier, zona norte do Rio de Janeiro, onde reside em más condições sanitárias. Admitido no CTI com pancitopenia, hepatoesplenomegalia, febre há 1 semana e dor abdominal há 1 mês. PCR para leishmania positivo em sangue periférico e presença de grande quantidade de amastigotas no mielograma. Iniciado tratamento 1 dia pós-admissão com anfotericina B lipossomal 3 mg/kg/dia. Evoluiu com piora clínica associada à síndrome hematófagocítica e óbito no 5º dia de tratamento. Realizado busca ativa e identificado irmãos com mesmos sintomas, além de cães doentes na região, não considerada endêmica da doença. **Discussão:** Leishmaniose é uma antroponose que acomete humanos e algumas espécies de mamíferos domésticos e silvestres. Os imunossuprimidos, crianças e idosos são mais suscetíveis. É transmitida ao homem e ao animal pela picada da fêmea dos insetos vetores infectados, conhecidos popularmente como mosquito-palha. Dependendo da espécie, podem afetar o sistema fagocítico mononuclear, particularmente a medula óssea, fígado, baço e gânglios, na leishmaniose visceral, ou lesões cutâneas e/ou mucosas na leishmaniose tegumentar

americana (LTA). Possui predomínio no sexo masculino e menores de 9 anos. Nas áreas urbanas, os cães representam papel importante na manutenção da transmissão da doença, sendo considerado um evento sentinela para a detecção de infecção humana. Os principais sintomas da doença sistêmica, mais grave, são febre, esplenomegalia volumosa e pancitopenia. Portanto, deve fazer parte do diagnóstico diferencial das leucemias agudas da infância. **Conclusão:** A descrição dos casos acima alerta aos profissionais de saúde sobre a necessidade do diagnóstico precoce da leishmaniose visceral nos casos de pancitopenia associada à febre e esplenomegalia, mesmo em áreas não consideradas endêmicas da doença no estado do Rio de Janeiro. Assim como nas leucemias agudas, o diagnóstico e o tratamento precoces reduzem a mortalidade e suas complicações. Portanto, a pesquisa desse agente infeccioso deve ser realizada antes mesmo do encaminhamento para serviços de Hematologia. A notificação compulsória dos casos para investigação da vigilância epidemiológica da região se faz necessária.

713 DIAGNÓSTICO PRECOCE DE HEMOFILIA E SEU IMPACTO NA PREVENÇÃO DE COMPLICAÇÕES – RELATO DE CASO

Gava FM^a, Morais ALL^b, Oliveira LCO^b, Bonagamba G^b, Yamada RH^a, Almeida GV^a, Fontanini L^a, Zanoni MT^a

^a Departamento de Pediatria e Puericultura, Disciplina de Hematologia Pediátrica, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

^b Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto (FUNDHERP), Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

Objetivos: Demonstrar por meio de relato de caso a importância do reconhecimento e diagnóstico precoce de coagulopatias hereditárias e identificar as limitações de serviços não especializados na suspeita inicial da hemofilia, descrevendo a condução inicial do caso. **Materiais e métodos:** Relato de caso de lactente em serviço de Pronto Atendimento Médico Pediátrico não especializado. A.M.S, 5 meses de vida, previamente hígido, levado a um serviço de Pronto Atendimento Médico Pediátrico com quadro de edema e dor no joelho esquerdo, sem febre ou outros sinais flogísticos no local. Histórico familiar de coagulopatia em primos de segundo grau. Após avaliação pela equipe da ortopedia foi aventada a hipótese diagnóstica de artrite séptica e indicado punção articular em centro cirúrgico sob raquianestesia. Durante drenagem de conteúdo sanguinolento de joelho esquerdo, paciente evoluiu com choque hipovolêmico, sangramento subaracnoideo e hemiparesia à direita. Posteriormente evoluiu com hipertensão intracraniana, resolvida após instalação de derivação ventriculoperitoneal e bexiga neurogênica. Solicitada avaliação da Hematologia no pós-operatório e confirmado diagnóstico laboratorial de hemofilia A grave (atividade do fator VIII menor que 1%). Paciente permaneceu internado em cuidados intensivos recebendo reposição de fator VIII recombinante conforme orientação do hematologista e após estabilização do quadro e possibilidade de alta, foi encaminhado para o centro de tratamento de Hemofilia da região. Atualmente encontra-se em acompanhamento multidisciplinar e em uso de profilaxia primária com fator VIII recombinante. Não apresentou novos sangramentos e realiza reabilitação motora além de seguimento com equipe da neurologia e nefrologia devido às sequelas. **Discussão:** A hemofilia é uma doença hemorrágica recessiva hereditária ligada ao cromossomo X caracterizada por deficiência ou ausência da atividade do fator VIII (hemofilia A) ou fator IX (hemofilia B). Cursa com sangramentos intra-articulares (hemartroses), além de hemorragias musculares ou em outras cavidades. A gravidade das manifestações clínicas está relacionada à quantidade de fator circulante. O diagnóstico até o segundo ano de vida deve ser lembrado quando o lactente apresenta hematomas subcutâneos espontâneos, após vacinas, sangramentos, traumas ou procedimentos. Os sangramentos articulares podem ocorrer principalmente a partir do momento em que a criança começa a engatinhar e deambular. A história familiar deve ser considerada quando presente, porém, a sua ausência não exclui o diagnóstico uma vez que aproximadamente 30% dos casos de Hemofilia ocorrem por mutação de novo. **Conclusão:** É de suma importância que profissionais de saúde que trabalham em serviços não especializados suspeitem do diagnóstico de hemofilia, levando em conta os históricos familiar e pessoal de sangramento. Uma simples realização do coagulograma em casos suspeitos poderá evitar graves desfechos, com

o diagnóstico precoce e instituição de terapêutica específica. A estratégia de seguimento destes pacientes com equipe multidisciplinar e tratamento individualizado adotada em nosso serviço visa uma redução de danos e sequelas e uma melhor qualidade de vida aos pacientes.

714 DISCRIMINAÇÃO DE PORTADOR DE TRAÇO FALCIFORME DE DOENTE FALCIFORME S/+ TALASSÊMICO NA TRIAGEM NEONATAL DO DISTRITO FEDERAL

Camargo R^{a,b}, Cavalcante LLM^a, Costa MR^a, Oliveira ALD^a, Furtado FM^a, Dias CLB^b, Tiziani V^a, Córdoba JCM^a, Magalhães IMQ^a

^a Hospital da Criança de Brasília José Alencar, Brasília, DF, Brasil

^b Hospital de Apoio de Brasília (HAB), Brasília, DF, Brasil

Objetivos: A doença falciforme é uma condição genética autossômica recessiva caracterizada pela herança da hemoglobina S (HbS) em combinação com outro defeito – estrutural ou de síntese – da beta globina. No Brasil, a doença falciforme possui elevada prevalência, com incidência média de 1-3/1.000 nascidos vivos. Desde 2003, a doença falciforme passa a ser incluída no programa de triagem neonatal do Distrito Federal. Entretanto, ainda que a pesquisa no período neonatal seja feita pela IOF em conjunto ao HPLC, a detecção de portadores de S/β+-talassemia tem limitações, haja vista que a definição do perfil hemoglobínico “adulto” é obtido somente após o sexto mês de vida, com a troca da síntese das cadeias de gama globina pela de beta. Diante do exposto, este estudo investiga a prevalência de traços falcêmicos e de S/β+-talassêmicos nos recém-nascidos de 2018 e 2019 que obtiveram resultado FSA na triagem neonatal do Distrito Federal com o objetivo de estabelecer um *cutoff* – com base na razão hemoglobínica (HbS/HbA) – como critério de triagem para o diagnóstico precoce de S/β+-talassemia. **Material e métodos:** Estudo transversal-prospectivo que recrutou, até o momento, 108 lactentes acima de seis meses de vida, nascidos nos anos de 2018 e 2019, e que obtiveram resultado FSA por IOF/HPLC na triagem neonatal do Distrito Federal. Os lactentes foram convidados para coleta e quantificação das hemoglobinas por eletroforese capilar após assinatura do termo de consentimento informado e esclarecido pelos pais ou responsáveis. Para os indivíduos que tiveram HbS ≥ HbA e/ou HbA2 > 3,5%, o gene da beta globina foi sequenciado pelo método de Sanger. **Resultados:** Das 108 crianças avaliadas, 105 (97,2%) apresentaram perfil hemoglobínico de traço falciforme, duas (1,85%) apresentaram alterações sugestivas de S/β+-talassemia e uma (0,95%) de hemoglobina variante associada à HbS. Por sequenciamento, foi confirmado que um dos pacientes era portador de S-β+-talassemia, apresentando genótipo de HbS associada à mutação HBB:c.-79^a > G, e os outros dois eram portadores de hemoglobinas variantes associadas à HbS, um com Hb Porto Alegre (HBB:c.29 C > G) e outro com Hb La Desirade (HBB:c.389 C > T). Com base nas razões HbS/HbA obtidas no exame de triagem neonatal e com a confirmação do perfil hemoglobínico após seis meses de vida, o *cutoff* (Média+2DP) estabelecido foi de 1,5. **Discussão:** A determinação de um *cutoff* para discriminação de traços de HbS de S/β+-talassêmicos na triagem neonatal é importante para o diagnóstico precoce do doente falciforme e a sua inclusão no programa de atenção integral em hematologia pediátrica para cuidados e profilaxia de eventos agudos. Além disso, minimiza a liberação de resultados falso-positivos de S/β+-talassemia, beneficiando diretamente o paciente e sua família, assim como otimiza o serviço de Hematologia, já que o diagnóstico correto do traço falcêmico implica apenas no aconselhamento genético e não em tratamento ou acompanhamento especializado. **Conclusão:** É relevante perseguir o diagnóstico preciso no grupo de pacientes FSA positivos identificados na triagem neonatal. No entanto, o *cutoff* determinado por este trabalho ainda é preliminar, novos pacientes estão sendo acrescentados ao estudo e as análises estatísticas serão atualizadas, inclusive com incremento do teste de curva ROC.

715 DOENÇAS HEMATOLÓGICAS EM ADOLESCENTES: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA PRODUÇÃO CIENTÍFICA NO PORTAL CAPES

Amaral CLBD, Sobrinho JEL, Cardoso MD, Guimaraes TMR

Universidade de Pernambuco (UPE), Recife, PE, Brasil

Objetivo: Levantamento da produção científica sobre doenças hematológicas em adolescentes no portal Capes. **Metodologia:** Estudo descritivo

vo de revisão integrativa da produção científica no Portal de Periódicos Capes/MEC realizado em agosto de 2019. O acesso foi através da Fundação Universidade de Pernambuco, com busca avançada por assunto que contivesse “Hematologia AND Adolescente” em qualquer parte dos artigos. Incluídos estudos apenas com adolescentes, sem corte temporal ou idioma, material disponível na temática de Hematologia e revisado por pares, nível superior de refinamento. **Resultados:** Após aplicação metodológica, 48 artigos foram submetidos à leitura de título e resumo, com resultado de 3 artigos. O material se caracteriza em caso clínico (2) e descritivo com questionário nos serviços que atendem adolescentes com câncer com uso do SPSS v16.0. Todos estavam em espanhol; abordavam anemia hemolítica autoimune com diagnóstico tardio de anemia falciforme; uso de metotrexato no linfoma e seu manejo; e atendimento ao adolescente com câncer nos serviços nacional de saúde. Publicados em 2009, 2010 e 2012 em Cuba (1) e Espanha (2) nas Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal; e Elsevier España (2). Em um artigo, o paciente com diagnóstico tardio de anemia falciforme com sintomas graves teve sobrevida e seguimento pelo acesso ao suporte no serviço de saúde e atenção profissional ao paciente. Outro artigo também aborda o manejo frente a complicações do adolescente, dessa vez no tratamento de linfoma linfoblástico de células T, onde o quimioterápico metotrexato é utilizado, mas necessário acompanhamento ativo de toxicidade iminente, necessitando de manejo do paciente adequado e materiais disponíveis por necessidade de uso de doses elevadas e complicações inerentes. O medicamento inibidor tradicional não foi suficiente para reverter o quadro de toxicidade, sendo necessário autorização parental para inserção da carboxipeptidase, o que garantiu sucesso oportuno. Em outro artigo, os resultados de uma visão geral dos serviços nacionais que atendem hemato/oncologia, predominantemente leucemia no adolescente, mostra deficiências visíveis, cita-se profissionais que conduzem tanto tumores sólidos quanto Hematologia no adulto e no adolescente, submetendo os menores a protocolos não padronizados, além de atendimento psicológico com público também diverso ou serviços que nem sabiam da recomendação das qualificações. **Discussão:** Ainda sim, houve demora na descoberta do diagnóstico primário que culminava no quadro grave dos sintomas da anemia falciforme no adolescente, 10 dias depois. Também reverter a intoxicação aguda por metotrexato pode parecer refratária, mas o tempo é crucial para evitar complicações irreversíveis e risco de morte. Nem todos os serviços dispõem de um segundo medicamento para reversão do quadro, necessitando de estudos e novos protocolos para soluções rápidas. Há ainda necessidade de especialização profissional para atendimento mais qualificado tanto para doença quanto para hebiatria e seguimento, pois os protocolos precisam de padronizações ajustadas ao público-alvo para atender as recomendações de saúde. **Conclusão:** A literatura é escassa na área da adolescência em Hematologia, precisando do despertar multiprofissional para publicações importantes no enriquecimento e conhecimento da aplicabilidade dos diversos atendimentos e manejos estudados, contribuindo na melhoria das próximas ofertas dos serviços em saúde.

716 DOPPLER TRANSCRANIANO E EVOLUÇÃO DE 72 CRIANÇAS COM ANEMIA FALCIFORME COM RISCO ALTO PARA ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO ISQUÊMICO

Silva CM^a, Sabarense AP^b, Souza MB^a, Viana MB^c

^a Hemocentro de Belo Horizonte, Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia do Estado de Minas Gerais (Hemominas), Belo Horizonte, MG, Brasil

^b Faculdade da Saúde e Ecologia Humana (FASEH), Vespasiano, MG, Brasil

^c Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico (NUPAD), Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

Objetivos: Vasculopatia cerebral e acidente vascular isquêmico (AVEi) acometem elevado contingente de crianças com anemia falciforme (AF). A medida da velocidade do fluxo sanguíneo nas artérias cerebrais médias (ACMs) e artérias carótidas internas (ACIs) pelo Doppler transcraniano (DTC) é método reconhecido para identificar crianças com alto risco (AR) de desenvolver o AVEi e possibilitar a prevenção do primeiro evento. O objetivo deste trabalho foi analisar o desfecho clínico e a abordagem terapêutica de 72 crianças com anemia falciforme detectadas e confirmadas com alto risco para AVEi. **Materiais e métodos:** Foram analisados os prontuários de 72 crianças com AF procedentes de

uma coorte de recém-nascidos do Programa de Triagem Neonatal de MG e acompanhadas em Hemocentro de referência, no período de 2008 a julho de 2019. As crianças com AF (HbSS e HbSBeta⁰) são submetidas ao DTC a partir dos 2 até os 18 anos de idade, conforme protocolo da instituição. Pacientes que apresentaram velocidade nos segmentos de ACMs e/ou ACIs maior ou igual 200 cm/segundo e confirmados em segundo exame foram indicados para receber transfusão regular de troca para prevenção primária do AVE isquêmico. Aqueles que apresentaram DTC com sinais indiretos sugestivos de vasculopatia (não insonação de vasos, acentuada assimetria de velocidades entre lados direito e esquerdo, ausência de janelas acústicas, entre outros) foram submetidos a exames de imagem. Na presença de vasculopatia cerebral, também foi indicado o regime de transfusão de troca. Somente duas crianças do estudo não estavam em uso de hidroxiureia, que foi iniciada como terapia adjuvante para prevenção primária ou já era administrada por outro critério de indicação do medicamento. **Resultados:** 58 pacientes com AR receberam transfusão de troca regular. Após um ano de seguimento e exames de imagem sem sinais de vasculopatia, 20 tiveram as transfusões suspensas e mantiveram hidroxiureia, convertendo o DTC para baixo risco. Oito pacientes com DTC sugestivo de vasculopatia, submetidos a exames de imagem e com alterações vasculares, continuam em transfusão. Eles não apresentaram reversão do DTC ou, então, as lesões progrediram. Quatro crianças apresentaram AVCi mesmo em uso de transfusões e hidroxiureia após o primeiro DTC de AR. Seis pacientes reverteram para risco condicional e 13 apresentaram o último DTC inconclusivo devido à vasculopatia. Sete crianças cujos pais recusaram transfusões estão em uso de hidroxiureia, reverteram para risco baixo e não tiveram confirmação de vasculopatia por exames de imagem. Uma paciente com AR pelo DTC e exames de imagem sem vasculopatia foi submetida ao transplante de medula óssea e foi curada. **Discussão:** As transfusões de troca são efetivas para a prevenção primária do AVEi e o uso da hidroxiureia atua modificando a doença cerebrovascular. Na maioria dos pacientes há redução das velocidades do fluxo sanguíneo cerebral para baixo risco ou risco condicional. Pacientes com vasculopatia grave, mesmo em regime de transfusão e hidroxiureia, podem apresentar progressão da doença cerebrovascular, inclusive com AVCi. **Conclusão:** O DTC é instrumento validado para detecção de alto risco para AVEi e pode mudar a evolução da doença cerebrovascular.

717 ESFEROCITOSE HEREDITÁRIA EM ASSOCIAÇÃO COM SÍNDROME DE GILBERT: RELATO DE CASO

Tavares RB, Grünwald STF, Ferreira AA, Utsch PRC, Silva JF, Souza GRM, Mota MA, Júnior IOF, Lopes KRA, Neto AEH

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

Objetivo: Relatar o caso de uma família com esferocitose hereditária (EH) e níveis séricos de bilirrubina não conjugada (BI) desproporcionais ao grau de hemólise. **Material e métodos:** Revisão de literatura e prontuários médicos. **Resultados:** Mulher de 38 anos e dois de seus filhos, gêmeos, de 8 anos, com diagnóstico de esferocitose hereditária. Mãe com diagnóstico na idade adulta e as crianças na infância precoce, após quadro de icterícia neonatal patológica. Durante o seguimento clínico percebeu-se que mãe e filho apresentavam anemia leve (Hb 11,1 g/dL e 13 g/dL), hemólise compensada (reticulócitos 7,5% e 6,3%), sem necessidade transfusional, esplenomegalia discreta (Boyd II e I); mas níveis de BI mais altos que o esperado para a EH leve, que é 1-2 mg/dL (11,5 mg/dL e 11,7 mg/dL, respectivamente). Já a filha apresentava déficit de crescimento, anemia grave (Hb 9,9 g/dL; reticulócitos 3,7%), esplenomegalia Boyd III e BI dentro do aceitável para a EH moderada (2,7 g/dL; esperado entre 2-3 mg/dL). A mãe realizou propedêutica para hepatopatias virais, metabólicas, autoimunes e neoplásicas, todos dentro da normalidade. A pesquisa de polimorfismo A(TA)_nTAA no gene UGT1A1 mostrou homozigose para o alelo TA(7/7), associada às síndromes de Gilbert (SG) e Crigler-Najjar tipo 2 (SCN2). **Discussão:** A EH é uma anemia hemolítica hereditária pouco prevalente. Ocorre por defeito na membrana eritrocitária, fazendo com que os eritrócitos se tornem esféricos e inflexíveis, sendo aprisionados na microcirculação esplênica e fagocitados. Classifica-se em leve, moderada e grave segundo grau de anemia, porcentagem de reticulócitos e níveis de BI. SG e SCN2 são condições hereditárias em que mutações no gene UGT1A1, relacionadas à deficiência parcial na

atividade da enzima glicuroniltransferase, afetam o metabolismo da bilirrubina, com aumento de BI mesmo na ausência de hepatopatia ou hemólise excessiva. A SG acomete até 5% da população e os níveis de BI chegam a 2-5 mg/dL. Já a SCN2 é muito rara (1 por milhão), e a BI alcança 6-20 mg/dL. A diferença entre elas pode ser feita pela atividade enzimática, que é mais baixa na SCN2. SG e SCN2 são condições benignas, caracterizadas por icterícia intermitente desencadeada por estressores físicos ou jejum prolongado. Não há relação específica entre EH e SG, porém a alta prevalência de SG sugere que a coexistência EH/SG ocorra com maior frequência do que é diagnosticado na prática clínica. Esses pacientes têm níveis mais altos de BI que o esperado tanto para a EH quanto para a SG e uma tendência à litíase biliar cinco vezes maior do que os com EH isolada. A esplenectomia é indicada em casos de EH grave e pode ser considerada na EH moderada para melhora da anemia. Colectomia deve ser realizada concomitantemente se houver cálculos biliares ou na coexistência EH/SG ou EH/SCN2 pelo maior risco de litíase. A persistência da icterícia após a esplenectomia pode ser tratada com baixas doses de fenobarbital. **Conclusão:** A EH geralmente leva à elevação leve a moderada de BI, conforme a gravidade da hemólise. O aumento desproporcional de BI na EH pode indicar a presença de condições clínicas adicionais como a SG ou SCN2, sendo a última muito mais rara. Devido à alta prevalência da SG e os sintomas semelhantes entre SG e EH, a coexistência EH/SG tende a ser subdiagnosticada e exige boa suspeição do clínico assistente.

718 ESTUDO CITOGENÉTICO MOLECULAR DA LLA-T NA INFÂNCIA – UMA SÉRIE DE CASOS

Souza JLC^a, Borges MLRR^{a,b}, Gueiros EB^a, Cornélio MTMN^{a,c}, Leite EP^a, Silva MO^a, Pereira IA^a, Salles TJM^a

^a Centro de Onco-hematologia Pediátrica, Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC), Recife, PE, Brasil

^b Programa de Pós-Graduação em Genética, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

^c Instituto de Ciências Biológicas, Universidade de Pernambuco (UPE), Recife, PE, Brasil

A leucemia linfóide aguda T (LLA-T) é uma neoplasia maligna hematológica agressiva que representa 15% das LLAs da infância. Atualmente, são descritas anormalidades genéticas específicas com importância no diagnóstico e prognóstico da doença. Sendo assim, é de suma importância os estudos citogenéticos para a compreensão dessa malignidade e conduta de tratamento. O objetivo do trabalho foi estudar as características clínicas e alterações citogenéticas para correlacionar com o prognóstico dos pacientes com LLA-T com idade entre 0 e 18 anos admitidos para diagnóstico e tratamento no Centro de Onco-Hematologia Pediátrica do Hospital Universitário Oswaldo Cruz (CEONHPE/HUOC), no período entre 2004 e 2019. Foram estudados 26 pacientes pediátricos com LLA T pelas técnicas de citogenética clássica, bandeamento G e pelo FISH, com as sondas *break apart* para os genes HOX11L2(TLX3), TCRAD e com a *Dual fusion* para o rearranjo do SIL-TAL1. A média de idade dos pacientes foi de 10 anos, sendo 65% maiores de 12 anos e a maioria do sexo masculino (61,5%). A citogenética clássica mostrou cariótipos normais em 38%; alterações numéricas em 33% (tetraploidia ocorreu em 5 casos e triploidia em 01) e em 28,6% alterações estruturais. Foram observadas translocações não recorrentes como a t(17;19)(p11.2;q12) em 04 pacientes, uma translocação envolvendo três cromossomos t(6;11;17)(q25;q23;q12) e duas t(11;14)(p13;q11). A técnica de FISH mostrou 4/16 (25%) dos casos o gene TLX3 rearranjado e, em outros 2, deletados. Em 3 pacientes o rearranjo do gene TCR- $\alpha\beta$, sendo dois decorrente da t(11;14)(p13;q11), e em 5 pacientes o rearranjo SIL-TAL1. A sobrevida global foi de 60%, os pacientes de alto risco foram: do sexo masculino, entre 3-12 anos com leucometria acima de $50 \times 10^3/\text{mm}^3$ e plaquetopenia $< 20 \text{ mil}/\text{mm}^3$. Dos 10 (38%) pacientes que foram a óbito, 5 apresentavam cariótipo normal sem anormalidades crípticas, 3 apresentavam translocações, dois a t(11;14) e um a t(17;19), um com TLX3 rearranjado em decorrência da t(5;14), e um com trissomia do cromossomo 9. Este demonstra a necessidade dos estudos citogenéticos na LLA-T. As t(11;14) e t(17;19) mostraram estar associado a mau prognóstico. Como na literatura, o prognóstico do rearranjo do TLX3 ainda é duvidoso (entre 4 casos, 1 óbito). Um aumento da casuística permitira melhor conclusão das alterações citogenéticas na LLA-T.

719 ESTUDO DO IMPACTO PROGNÓSTICO DO PADRÃO CROMOSSÔMICO EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM SÍNDROME MIELODISPLÁSICA TRATADOS COM TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS ALOGÊNICAS

Kós EAA^a, Tavares RC^a, Lovatel VL^a, Rodrigues EF^a, Otero L^a, Fernandez CS^b, Fernandez TS^a

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

^b Instituto de Matemática e Estatística, Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ, Brasil

Objetivos: A SMD compreende um conjunto heterogêneo de doenças clonais de célula-tronco hematopoética caracterizado por hematopoese ineficaz, citopenias no sangue periférico e risco aumentado de evolução para leucemia mieloide aguda. A SMD é uma doença rara na infância. O transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) alogênico representa o principal tratamento para pacientes pediátricos com SMD. A citogenética tem papel fundamental no diagnóstico e prognóstico desses pacientes. Uma revisão da literatura mostra que ainda não existem estudos baseados no padrão cromossômico em pacientes pediátricos com SMD tratados com o TCTH alogênico. Assim, nosso objetivo foi analisar o impacto do padrão cromossômico através da citogenética convencional e molecular (FISH) em pacientes pediátricos com SMD tratados com o TCTH alogênico para verificar a frequência de cariótipos anormais, as principais alterações cromossômicas e o papel da citogenética na indicação do transplante e na recidiva da doença.

Material e métodos: Estudamos 46 pacientes pediátricos provenientes do CEMO no período de 1991-2017. O estudo citogenético foi realizado pré- e pós-transplante pela técnica de bandeamento G e por FISH, usando sondas para os cromossomos 5, 7, 8, 11 e 17. **Resultados:** Cariótipos anormais estavam presentes em 72% dos pacientes no pré-transplante, sendo as principais alterações encontradas: -7, del(11)(q23) e del(17)(p12). Observamos 62% de cariótipos anormais no estágio CR, 82% em AREB e 100% em AREB-t. Dos pacientes que apresentaram recidiva, 82% tinham cariótipo normal. A recidiva esteve associada com alterações cromossômicas específicas: del(7q) e -7 (14%), +8 (7%), alteração cromossômica biclonal (14%), del(11)(q23) (23%), del(12p) (7%), del(17p) (7%), +mar (14%) e cariótipo complexo (14%). Segundo os grupos de risco citogenético do IPSS, a recidiva foi mais observada nos pacientes do grupo de prognóstico desfavorável. No IPSS-R, a maior frequência de recidiva foi no grupo de prognóstico muito desfavorável, seguido pelo grupo de muito bom prognóstico. Quando aplicada a "citogenética corrigida" [considerando +8 e del(11)(q23) como sendo de prognóstico desfavorável], verificamos uma melhor distribuição dos pacientes e predição mais eficiente da recidiva da doença. **Discussão:** A presença de cariótipos anormais apresentou uma forte associação com a recidiva da SMD, sendo as principais alterações cromossômicas observadas: del(7q) e -7, +8, alteração cromossômica biclonal, del(11)(q23), del(12p), del(17p), +mar e cariótipo complexo. Em relação aos grupos de risco citogenético, o IPSS mostrou ser um sistema mais eficaz para avaliar a recidiva e a mortalidade relacionada à recidiva em comparação com o IPSS-R (que considera del(11)(q23) como tendo muito bom prognóstico). **Conclusão:** Quando utilizada a "citogenética corrigida", os grupos de risco citogenético pelo IPSS e IPSS-R puderam prever com mais precisão a recidiva e a mortalidade relacionada à recidiva. Nossos resultados sugerem que o padrão cromossômico desempenha um papel importante na indicação dos pacientes pediátricos para o TCTH alogênico, principalmente selecionando os pacientes com alterações cromossômicas específicas no estágio inicial da doença (CR) para esse tratamento.

720 EVOLUÇÃO CLÍNICA DE PACIENTES PEDIÁTRICOS COM ANEMIA FALCIFORME EM USO DE HIDROXIUREIA EM UM AMBULATÓRIO DE REFERÊNCIA EM SALVADOR (BAHIA)

Leite IPR^a, Lyra IM^a, Adanho CSA^b, Gonçalves MS^b

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

^b Instituto Gonçalo Moniz (IGM), Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Salvador, BA, Brasil

Introdução: A doença falciforme (DF) possui prevalência elevada, sendo considerada um problema de saúde pública e social. A hidroxiureia

(HU) tem sido utilizada como terapia farmacológica para a anemia falciforme (AF), e nos últimos 30 anos tornou-se a modalidade primária de tratamento modificador da doença, com redução na incidência de episódios dolorosos agudos, hospitalizações, síndrome torácica aguda, transfusões e mortalidade. A HU é descrita como bem tolerada e com baixa toxicidade. O uso da HU no Brasil foi normatizado em 2010, com protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para o uso. A realização de investigações referentes à evolução clínica do paciente com DF em uso de HU são necessárias para que se tenha dados referentes ao acompanhamento clínico desse grupo de indivíduos de forma prolongada. **Objetivo:** O objetivo desse estudo foi avaliar a evolução clínica e laboratorial de pacientes com AF em uso de HU em um ambulatório de referência, antes e após o uso da terapia. **Métodos:** A população foi composta por pacientes com AF acompanhados no ambulatório de Hematologia pediátrica do ambulatório do Complexo do Hospital Universitário Professor Edgard Santos da Universidade Federal da Bahia (HUPES-UFBA), em uso de HU há pelo menos 6 meses. Foram avaliados dados demográficos, clínicos e laboratoriais relativos ao uso da HU. **Resultados:** A casuística foi constituída por 58 pacientes com AF de 5 a 19 anos, com média de idade de 12,81 anos ($DP \pm 3,82$), 55,2% do sexo feminino, com início de uso da HU em média aos 8,8 anos de idade e média de tempo de uso da HU em torno de 50,5 meses. Com o tratamento, houve melhora das variáveis clínicas avaliadas (número de internações, transfusões, episódios dolorosos agudos, síndrome torácica aguda e infecções), diminuição geral da velocidade do Doppler transcraniano e melhora laboratorial com aumento significativo dos parâmetros hematológicos de hemoglobina fetal, hemoglobina e volume corpuscular e diminuição significativa nas contagens de plaquetas, leucócitos, neutrófilos, monócitos e linfócitos. **Conclusão:** O estudo mostrou melhora clínica e laboratorial em pacientes com AF após o uso da HU, sem efeitos adversos graves, com diminuição de hospitalizações e transfusões; porém, o uso requer acompanhamento regular com especialista e monitorização frequente devido a possíveis toxicidades da droga. O uso da HU reduziu a velocidade do Doppler transcraniano tanto em crianças com velocidade condicional quanto em crianças com velocidade normal. De acordo com os resultados obtidos, acredita-se que a HU poderia ser prescrita de forma mais precoce e frequente na AF, tendo como base os benefícios alcançados.

721 FREQUÊNCIA DOS POLIMORFISMOS T833C/844INS68 NO GENE CBS E I/D 287PB NO GENE ECA I EM NEONATOS COM ANEMIA FALCIFORME

Dias LV, Okumura JV, Lobo CLC, Bonini-Domingos CR

Universidade Estadual Paulista (UNESP), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A anemia falciforme (AF) é uma doença hereditária de caráter autossômico recessivo, cuja característica é a presença da hemoglobina S em homozigose (HbSS). Estima-se, anualmente, o nascimento de 3.500 crianças com AF no Brasil. A manifestação da doença em recém-nascidos se inicia a partir do sexto mês de vida e, além da clínica decorrente da expressão da enfermidade, pacientes com AF e outras doenças falciformes podem apresentar fatores de risco para distúrbios tromboembólicos. **Objetivo:** Avaliar a frequência dos polimorfismos T833C/844ins68 no gene CBS e I/D 287pb no gene ECA I, genes envolvidos em processos de regulação da vasoatividade, em neonatos com AF. **Material e métodos:** Foram avaliadas 85 amostras de neonatos com AF identificados na triagem neonatal da cidade do Rio de Janeiro que são fruto de convênio com o Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (HEMORIO). Elas foram submetidas a testes para a caracterização do perfil hemoglobínico por meio de análise da morfologia eritrocitária, eletroforese de hemoglobina em pH alcalino 8,6 e ácido 6,2 e quantificação das frações por cromatografia líquida de alta performance, além de análises moleculares para Hb S por PCR-RFL e para os polimorfismos no gene CBS e no gene ECA I. **Resultados:** Na investigação da frequência genotípica para o polimorfismo no gene CBS foi observado que o genótipo Ins-/Ins- (homozigoto selvagem) apresentou maior frequência no grupo, seguido pelo genótipo Ins-/Ins+ e pelo genótipo Ins+/Ins+ (homozigoto mutante). Em relação à frequência alélica, o alelo Ins- apresentou-se até 5 vezes mais frequente do que o alelo Ins+. Quanto à investigação da frequência genotípica para o polimorfismo no gene ECA I, foi observado que o genótipo ID apresentou-se em maior frequência no grupo, seguido pelo genótipo DD (homozigoto mutante) e pelo genóti-

po II (homozigoto selvagem); para a frequência alélica, o alelo D apresentou-se em maior frequência em relação ao alelo I. Verificou-se que, no modelo dominante para crises de dor, a presença de pelo menos um alelo mutante Ins+ aumenta em cerca de quatro vezes a chance de ocorrência da manifestação, enquanto que no modelo recessivo não foram encontradas relações significativas entre os alelos ou genótipos e a mesma. Nas análises realizadas para STA, tanto no modelo dominante quanto recessivo não foram observados resultados significativos que relacionassem a presença dos polimorfismos e a manifestação clínica. **Discussão:** A influência do alelo Ins+ em casos de crises de dor pode ser explicado pela alta frequência de relatos de queixas de dores em extremidades corporais em neonatos oriundos de vaso oclusão ou dactilite falcêmica. Já os resultados não significativos podem ser explicados visto que a clínica variada de AF nos indivíduos depende não só da fisiopatologia característica da doença, mas também de outros fatores que são capazes de modular fenótipos da doença, como abordagens terapêuticas utilizadas e fatores ambientais. **Conclusão:** Dessa maneira, estudos que envolvam as possíveis complicações clínicas em neonatos portadores da doença podem ser úteis para um diagnóstico mais rápido e estratégias de tratamentos mais eficazes, além de prever eventos críticos que possam surgir ao longo da vida do indivíduo.

722 HAPLOTYPES OF BCL11A AND HMIP-2 AFFECT HbF LEVELS IN CHILDREN WITH SICKLE CELL ANEMIA

Sales RR^a, Belisário AR^b, Conceição IMCA^a, Mendes F^b, Faria G^b, Luizon MR^a, Viana MB^c

^a Departamento de Genética, Ecologia e Evolução, Instituto de Ciências Biológicas (ICB), Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brazil

^b Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia do Estado de Minas Gerais (Hemominas), Belo Horizonte, MG, Brazil

^c Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brazil

Sickle cell anemia (SCA) is a monogenic disease determined by β^S allele homozygosity. SCA morbidities derive from the polymerization of deoxy HbS. Fetal hemoglobin (HbF) inhibits this polymerization, thereby reducing the severity of SCA. Recently, we identified single nucleotide polymorphisms (SNPs) within BCL11A gene and HMIP-2 (intergenic region between HBS1L and MYB genes) associated with HbF levels and other hematological and clinical features in children with SCA. However, haplotypes carry more information than the analysis of single SNPs, and analysis of haplotypes seem to have greater power than single locus analyses. In the present study, we characterized haplotypes combining alleles for SNPs in the BCL11A gene and HMIP-2, and tested their association with HbF levels in a cohort of 240 children with SCA from Minas Gerais, Brazil. We selected three tag SNPs from BCL11A (rs1427407, rs766432, and rs4671393) and three from HMIP-2 (rs939937, rs4895441, and rs9494145) using the parameter of r^2 0.8 threshold among SNPs for clusters of linkage disequilibrium (LD). Additionally, we prioritized SNPs showing strong and independent statistical association with HbF in single locus analyses, or previous information suggesting a functional role underlying increased HbF concentration. Since HbF relative concentration is a continuous variable, it is important to define subsets of patients with unequivocal phenotype. Therefore, the cohort was subdivided in groups of children who had the lowest (L group) and the highest (H group) HbF levels following two strategies: using median of relative values (median HbF = 12%) as the cut-off point ($n = 120$ in each group) and selecting only the lower (HbF < 8%) and upper (HbF > 19%) quartiles ($n = 60$ in each group). The analyses were conducted using HaploStats, an R package for statistical haplotype analysis. Specific p-values and odds ratios (ORs) were obtained by comparing the haplotype frequency in the H and L groups, using Fisher's exact test. Bonferroni correction was applied in order to avoid type I error. The frequency of TCA haplotype (formed by alleles of SNPs rs1427407, rs766432, and rs4671393, respectively) was significantly higher in the H group when compared with the L group of HbF in both chosen strategies. Using median as the cut-off point, the frequency in the H group was 0.25 versus 0.10 in the L group = 0.10 ($p = 0.00001$; OR = 0.29; 95% CI, 0.16-0.50). Similarly, comparing the extreme quartiles, the frequency of the TCA haplotype

was 0.30 in the H group versus 0.10 in the L group ($p = 0.0001$, OR = 0.19, 95% CI, 0.08-0.44). Regarding HMIP-2, the frequency of CGC haplotype (formed by alleles of SNPs rs939937, rs4895441, and rs9494145, respectively) was significantly higher in the H group than in the L group, either subdividing the cohort by the median (0.10 versus 0.02, respectively; $p = 0.0004$; OR = 0.18150, 95% CI, 0.070958-0.46427) or comparing the extreme quartiles (0.15 versus 0.03; $p = 0.003$; OR = 0.160175; 95% CI, 0.049751-0.51569). In conclusion, TCA BCL11A and CGC HMIP-2 haplotypes were shown to be strongly associated with higher HbF levels in a cohort of children with SCA. Previous functional information supporting the role of the chosen SNPs on determining increased HbF relative concentration was important to avoid false positive results in our analysis. Now, we will analyze the association of these haplotypes with clinical manifestations of SCA.

723 HETEROZIGOTO COMPOSTO PARA HB C E HB YAIZU COM MICROCITOSE E HIPOCROMIA: PRIMEIRO RELATO NA LITERATURA

Oliveira MD^a, Souza RF^a, Ramos VS^a, Bernardes LG^a, Grilo PMS^a, Araujo TPT^b, Belini-Júnior E^a

^a Laboratório de Genética e Biologia Molecular, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), Três Lagoas, MS, Brasil

^b Laboratório do Serviço de Referência em Triagem Neonatal, APAE de Anápolis, Anápolis, GO, Brasil

Objetivo: Relatar o primeiro caso no Brasil de paciente heterozigoto composto, Hb C e Hb Yaizu, proveniente da APAE – Anápolis/GO, com microcitose e hipocromia. **Material e métodos:** Amostras de sangue total do probando (6 anos), pai (36 anos) e mãe (27 anos) foram enviadas para o Laboratório de Genética da UFMS/CPTL para diagnóstico laboratorial de perfil hemoglobínico inconclusivo. Foram realizadas análises eletroforéticas (pH alcalino e ácido), cromatográficas (HPLC – Ultra2, Trinity Biotech, Kit Resolution) e métodos de biologia molecular [PCR-RE e sequenciamento do gene HBB (beta globina), sequenciador 3730xl DNA analyser]. **Resultados:** O pai apresentou perfil eletroforético (alcalino e ácido) compatível com Hb AC, perfil cromatográfico Hb AC (HbA₀ = 54%; Hb C = 30,6%; HbA₂ = 2,7%; HbF = 0%); a mãe com perfil eletroforético (alcalino = A + fração entre F e S; ácido = A + fração entre S e C), perfil cromatográfico Hb A/Variante (HbA₀ = 49%; Hb Var de 34,6% com tempo de retenção relativo a Hb C (RRTC) de 0,87; HbA₂ = 1,8%; HbF = 0%); probando com perfil eletroforético (alcalino = C + fração entre F e S; ácido = C + fração entre S e C), perfil cromatográfico (Hb Var de 48,7% com RRTC de 0,87; Hb C = 40,2%; HbA₂ = 2,5%; HbF = 0%), perfil hematológico (VCM: 74 fL; HCM: 23,8 pg, RDW: 14,8%). A análise molecular, por PCR-RE para Hb C, evidenciou uma mutação em heterozigose no pai e probando. A análise de sequenciamento do gene HBB, no probando, demonstrou as mutações: HBB:c.238G > A e HBB:c.19G > A, ambas em heterozigose; e na mãe a mutação HBB:c.238G > A em heterozigose. **Discussão:** A partir do probando, as análises eletroforéticas e cromatográfica evidenciaram duas Hb anormais de cadeia beta: uma compatível com a Hb C e a outra com o RRTC de 0,87, que, conforme o manual do HPLC, indica como possíveis Hb: Hb O-Arab ou Hb Yaizu. Entretanto, o perfil eletroforético não era compatível com Hb O-Arab e nos auxiliou a investigar mutações no éxon 2 do gene HBB, no qual contém a mutação para Hb Yaizu. As análises dos pais auxiliaram no entendimento da transmissão dos alelos anormais e na conclusão do diagnóstico. A hipocromia e microcitose sem anisocitose presente no probando pode ser decorrente das Hb variantes, pois o mesmo não apresentava deficiência de ferro. As Hb variantes em heterozigose representam preocupação em termos de saúde, uma vez que, normalmente, esses indivíduos são assintomáticos ou apresentam diagnóstico laboratorial inconclusivo, o que dificulta o diagnóstico em rotina clínica. Diante disso, os descendentes de heterozigotos com Hb variantes não conhecidas estão sujeitos a herdarem interações que podem culminar em alterações morfológicas e hematológicas significativas, como observamos no caso descrito. **Conclusão:** O diagnóstico das Hb variantes, por meio da associação de metodologias, é fundamental para o diagnóstico preciso. A identificação da ocorrência dessas interações pode contribuir com a conduta clínica e, quanto mais precoce o diagnóstico, melhor acompanhamento médico e aconselhamento genético.

724 HIGH MOLECULAR REMISSION RATE IN PEDIATRIC PATIENTS (PTS) WITH RELAPSED/REFRACTORY B-CELL PRECURSOR ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA (R/R ALL) TREATED WITH BLINATUMOMAB: RIALTO, AN OPEN-LABEL, MULTICENTER, EXPANDED ACCESS STUDY

Locatelli F^a, Zugmaier G^b, Bader P^c, Jeha S^d, Schlegel P^e, Bourquin J^f, Handgretinger R^g, Brethon B^h, Rossig Cⁱ, Chen-Santel C^j

^a IRCCS Bambino Gesù Children's Hospital, Rome, Italy

^b Amgen Research (Munich) GmbH, Munich, Germany

^c University Hospital Frankfurt, Frankfurt, Germany

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

^e University Children's Hospital Würzburg, Würzburg, Germany

^f University Children's Hospital Zurich, Zurich, Switzerland

^g University Children's Hospital Tübingen, Tübingen, Germany

^h Robert Debré University Hospital, APHP, Paris, France

ⁱ University Children's Hospital Münster, Münster, Germany

^j Charité University Medicine Berlin, Berlin, Germany

Objective: The prognosis for pediatric pts with r/r ALL remains poor. New agents conferring durable disease control, long-term survival, and limited toxicity are needed. Blinatumomab (blin) is a Bispecific T-cell Engager (BiTE[®]) antibody construct that redirects CD3+ cytotoxic T-cells to lyse CD19+ B-cells. We evaluated the safety and efficacy of blin in pediatric pts with B-cell precursor r/r ALL enrolled in an expanded access study initiated in 2014 (NCT02187354). **Methods:** Eligible pts (≥ 2 relapses, relapse after allogeneic HSCT, or refractory to prior treatment) were > 28 days to < 18 years old and with a minimal residual disease (MRD) level $\geq 10^{-3}$. Prior blin treatment was allowed if the pt was not blin-refractory or intolerant. Blin was dosed by continuous infusion (4 weeks on/2 weeks off) for up to 5 cycles: 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ for pts with $\leq 25\%$ blasts; 5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ on days 1-7 of cycle 1, 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ thereafter for pts with $> 25\%$ blasts. Primary endpoint: incidence of treatment-emergent (TE) and treatment-related (TR) adverse events (AE). Secondary endpoints: morphologic complete response (CR; $< 5\%$ blasts) and MRD response ($< 10^{-4}$ blasts by PCR or flow cytometry) in the first 2 cycles, relapse-free survival (RFS), overall survival (OS), and HSCT rate after blin treatment. **Results:** Overall, 99% of the 98 treated pts experienced a TEAE (64% for grade ≥ 3). TRAEs were reported in 77% of pts (26% for grade ≥ 3); 21% were serious TRAEs. TRAE-related dose interruption occurred in 19% of pts and 4% discontinued blin due to TRAEs. All 9 fatal AEs were unrelated to blin. In the first 2 treatment cycles, 60% of pts achieved CR and 48% achieved MRD response. CR and MRD response was achieved in 2/2 pts with t(17;19) and 3/4 pts with Down syndrome; 3/4 pts who received prior blin achieved CR and 2/4 had MRD response with blin re-treatment. Of 59 pts with CR within 2 cycles, 27 (46%) proceeded to HSCT; 19 relapsed and 5 died after a median follow-up of 5.3 (range, 0.3-13.2) mos for a median RFS of 8.5 (95% CI, 2.9-not estimable [NE]) mos from the time of CR. Overall, median follow-up was 12.2 (range, 0.5-14.1) mos; there were 38 deaths (32 disease-related), and median OS was 13.0 (95% CI, 9.3-NE) mos. **Discussion:** The safety profile of blin in this study was consistent with that reported in prior controlled trials in pediatric and adult pts with r/r ALL. Blin-induced MRD response in 48% of pts. Pts with lower leukemia burden ($< 50\%$ blasts) had better probability of response to blin vs pts with higher burden. **Conclusions:** These data further support blin as a treatment option for pediatric pts with r/r ALL.

725 HISTIOCITOSE DE CÉLULAS DE LANGERHANS EM SISTEMA NERVOSO CENTRAL: RELATO DE CASO

Silva TPCM, Cidade HAP, Gabriel LP, Feitosa ACS, Azavedo AMB, Sousa AM, Vianna DT, Silva RSP, Bueno APS, Daniela

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

Introdução: A histiocitose das células de Langerhans (LCH) é uma doença clonal das células dendríticas com expressão de antígenos CD1a e CD207 (langerina) e presença da mutação somática BRAFV600E em cerca de 60% dos casos. **Objetivo:** Descrever um caso de LCH no sistema nervoso central (SNC) com progressão de doença durante Protocolo LCHIII 2009 e com resposta à cladribina e citarabina. **Material e métodos:** Estudo retrospectivo descritivo baseado em revisão de prontuário. **Resultados:** Paciente feminina, 11 anos, diagnosticada com diabetes

insípido (DI) aos 9 anos, associado à clínica de pan-hipopituitarismo. Tomografia computadorizada (TC) de sela turca com espessamento infundíbulo-hipofisário. Ressonância nuclear magnética (RNM) de crânio e coluna com lesão expansiva heterogênea em região núcleo-capsular esquerda (E), alteração de sinal na substância branca adjacente e outra lesão em região supratentorial, com comprometimento da região do túbulo cinério. Pequenos focos captantes de contraste em situação extra-axial, supra e infratentorial. Focos de realce pelo contraste no epêndima ventricular e na transição bulboventricular e pequenos nódulos subependimários captantes de contraste. Biópsia estereotáxica da lesão mostrou células com citoplasma amplo, finamente vacuolizado, com características de histiócitos, linfócitos e gliose reacional no tecido nervoso adjacente. Imuno-histoquímica com CD1a, CD68 e S100 nos histiócitos. Iniciado Protocolo LCH III 2009 e estratificada como Single System LCH (SS-LCH)-SNC. Após curso 1, RNM com redução das dimensões das lesões. Após curso 2, RNM do crânio evidenciou discreto aumento da lesão expansiva da região nucleocapsular E e demais lesões inalteradas. Sem indicação cirúrgica ou radioterápica pelo tamanho da lesão. Iniciado terapia de segunda linha (1 curso de cladribina 5 mg/m²/dia, 5 dias e, a seguir, 12 blocos de citarabina 130 mg/m²/dia, 5 dias) até 30/05/19. RNM de crânio mostrou redução das lesões expansivas, mas permanece sinal em região extra-axial supratentorial da haste hipofisária e no ângulo pontocerebelar E. **Discussão:** LCH é doença rara do sistema monocítico-macrofágico, com patogênese pouco compreendida. Pode acometer único órgão ou ter envolvimento multissistêmico. Evolução imprevisível, inclusive com remissão espontânea. No SNC, podem ocorrer lesões associadas a neurodegeneração progressiva ou lesão focal com efeito de massa, com ampla variedade de apresentações clínicas. Grupo de risco para SNC são pacientes com acometimento craniofacial, de ossos da órbita, mastoide, esfenóide ou temporal e aqueles com doença multissistêmica e/ou recorrente. A região hipotálamo-hipofisária é frequentemente acometida, com DI. As lesões neurodegenerativas podem apresentar ausência de CD1a nos histiócitos e coleção inflamatória de linfócitos CD8+ associados com degeneração neuronal e axonal, com perda de mielina. Achados radiológicos frequentes são intensidade de T2 e FLAIR das lesões em cerebelo, gânglios da base e tronco. Não há definição sobre melhor terapia para LCH neurodegenerativa. Cladribina, citarabina, imunoglobulina venosa e ácido retinoico estão em teste como possibilidades curativas. **Conclusão:** LCH em SNC é rara e tem clínica variável. Mais estudos são fundamentais para melhor compreensão da história natural e respostas terapêuticas.

726 IMPACT OF ID3, TCF3, AND CCND3 MUTATIONS IN BURKITT LYMPHOMA: MUTATION PROFILES AND CLINICAL IMPACT

Souza MT^a, Alves P^a, Pinto LW^b, Matos RRC^a, Liehr T^c, Land MG^d, Abdelhay E^a, Silva MLM^a, Hassan R^a

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

^b Divisão de Patologia (DIPAT), Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^c Jena University Hospital, Jena, Germany

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

Objective: Burkitt lymphoma is an aggressive Non-Hodgkin lymphoma characterized by the translocation of MYC oncogene to one of the immunoglobulin genes, mainly IGH. NGS results have disclosed other genes with pathogenic potential whose frequency and clinical impact are not yet well described, particularly in series outside the sporadic and endemic area. The objective of this work is to perform a mutational study in a series of BL patients to describe clinical and biological associations. **Material and methods:** This study comprised 59 children and 17 adults diagnosed with BL at INCA. DNA was extracted using the QIAamp DNA FFPE tissue kit (Qiagen). Nine PCR reactions spanning ID3 coding region (exons 1-2), exon 17 of TCF3, and exon 5 of CCND3 gene were performed. PCR products were submitted to bidirectional Sanger sequencing. **Results:** In 36, 56, and 23 patients, respectively, it was possible to obtain a result. Overall, ID3 gene harbored 31 pathogenic mutations in 36 patients studied (mutation frequency 86%), TCF3, 11 mutations in 56 (18%), and CCND3, 6 mutations in 23 patients (26%). In the 19 cases in which the 3 genes were evaluated, 6/19 (31.6%) had no mutation; 5/19 (26.3%) had

mutations in one of the 3 genes, and 8/19 (42.1%) had mutations in more than one gene or more than one mutation per gene. For the 3 genes, there was a predominance of mutations in more advanced clinical stages of the disease (EC III/IV), without statistical significance ($p > 0.05$). No associations with gender, EBV or other clinical and laboratory parameters were observed ($p > 0.05$). Overall survival (OS) of the entire cohort was 79%, and disease-free survival (DFS) was 88%. Disease staging was associated with worse OS, and a worse survival was associated with stage IV (45%, $p = 0.002$; Log-Rank test). Increased LDH values were associated with worse SG (68.4% vs 100%; $p = 0.014$; Log-Rank test). In respect to mutation status, mutations in the ID3 gene exhibited a significant impact on OS (57% compared with 100% in the group without mutations; $p = 0.027$; Log-Rank test). The presence of mutations in TCF3 was also associated with a lower SG (57.1% vs. 81.1% for cases without mutation), but without statistical significance ($p = 0.164$; Log-Rank test). The presence of mutations in the CCND3 gene had no impact on OS. When mutational status was considered, the absence of mutations in either gene was associated with better OS (95%) compared to the presence of one mutation (83.3%), and the presence of more than one mutation (53.3%) ($p = 0.015$; Log-Rank test). **Discussion and conclusion:** This is the first study of the mutation profile of ID3, TCF3 and CCND3 genes in BL from Brazil. Mutation frequencies are in agreement with the international series; however, the impact of ID3 mutations on survival is an original finding of this work. Considering that ID3 and TCF3 are mutated in > 70% of the BL cases, mutations in these genes are good diagnostic biomarkers. Moreover, if our results can be replicated in larger series, mutations in ID3 could be considered a biomarker with prognostic utility.

727 IMPACTO DA EXPRESSÃO DE PD-1 E PD-L1 NA SOBREVIDA GLOBAL E LIVRE DE EVENTOS EM PACIENTES INFANTOJUVENIS COM LINFOMA DE HODGKIN EM RECIFE (BRASIL)

Tenório TBS^a, Silva NCH^b, Paiva LA^b, Azevedo EF^a, Peixoto CA^b, Diniz GTN^b, Pedrosa F^a, Almeida RDS^b, Lucena-Silva N^{a,b}

^a Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), Recife, PE, Brasil

^b Instituto Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Recife, PE, Brasil

Objetivos: O linfoma de Hodgkin (LH) é o segundo tipo de câncer mais comum na infância, porém suas características moleculares alteradas ainda não são totalmente elucidadas. Biomarcadores têm sido avaliados para compreensão da patogênese do LH e possíveis aplicações clínicas. **Materiais e métodos:** Foi construída coorte retrospectiva de pacientes com diagnóstico de LH (até 18 anos) admitidos no Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira de 1996-2014 que possuíam blocos de parafina disponíveis. Foram obtidas informações clínicas e de desfecho em prontuário. Os experimentos de imuno-histoquímica (IHQ) foram feitos com anticorpos anti-LMP1 (monoclonal anti-EBV, LMP clones CS.1-4); Anti-PD-1 (monoclonal Anti-PD-1, clone NAT105); e anti-PD-L1 (monoclonal Anti-PD-L1, clone ABM4E54). Foi realizada análise qualitativa das lâminas por dois observadores, e análise quantitativa das lâminas com determinação de valor em pixel pelo programa GIMP, e definição de valor de ponto de corte por curva ROC para desfecho desfavorável. Foi realizada descrição e associação das análises quantitativas e qualitativas das lâminas de IHQ com desfecho desfavorável (óbito + recaída), resposta ao tratamento e estágio por teste exato de Fisher. Foi analisada sobrevida geral (SG) e sobrevida livre de eventos (SLE) por Kaplan-Meier (período de censura = 60 meses). Os programas SPSS e GraphPad Prism foram utilizados, considerando $p \leq 0,05$. **Resultados:** Os pacientes EBVs negativos exibiram tendência para redução da SG ($p = 0,080$) e da SLE ($p = 0,060$). O ponto de corte selecionado para PD-1 foi de 37.943 pixels (1,2% de positividade no tecido, sensibilidade = 80%; especificidade = 87,9%) e para PD-L1 foi de 44.065 pixels (1,4% de positividade; sensibilidade = 80%; especificidade = 84,8%). A expressão de PD-1 > 1,2% foi associada a estágio precoce ($p = 0,001$). A positividade de PD-1 < 1,2% agregado ao PD-L1 > 1,2% no tecido foi associada a estágio tardio ($p = 0,003$) e à diminuição da SG ($p = 0,046$). O PD-1 > 1,2% no tecido associado ao aumento de PD-L1 apresentou relação com características de melhor prognóstico [menor taxa de óbito ($p = 0,057$) e aumento de SLE ($p = 0,028$); quando PD-L1 > 1,4%, houve associação com estágio precoce ($p = 0,050$), e aumento de SG ($p = 0,029$)].

Discussão: O status do PD-1 agregado ao aumento do PD-L1 mostrou impacto na sobrevida e prognóstico neste estudo. Isto pode ter ocorrido devido à resposta imune exacerbada que provoca um infiltrado inflamatório intenso, visto que com a redução de PD-1 há menos interação desta com o PD-L1, o que pode levar a maior ativação de linfócitos T. Outros estudos sugerem haver uma relação entre a ocorrência de LH e doenças autoimunes em crianças. **Conclusão:** A baixa expressão do PD-1 agregada ao aumento de expressão do PD-L1 foi associada à redução da SG e estágio tardio. Também foi demonstrada associação entre uma maior expressão de PD-1 juntamente com PD-L1 e a melhora na SG e SLE, diminuição da ocorrência de óbito e estágio precoce.

728 IMPACTO DA HIDROXIUREIA SOBRE O CRESCIMENTO DE CRIANÇAS PRÉ-ESCOLARES COM ANEMIA FALCIFORME: UM ESTUDO COMPARATIVO

Torres JRD, Angel A, Elia GM, Braga JAP

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

Objetivo: Avaliar o efeito do uso de hidroxiureia (HU) sobre o crescimento de crianças em idade pré-escolar com anemia falciforme acompanhadas em serviço de referência. **Método:** Estudo transversal de 100 pacientes com anemia falciforme, idade de 3 a 6 anos, selecionados aleatoriamente de uma amostra de pacientes de um ambulatório de Hematologia Pediátrica e divididos em 2 grupos. No grupo 1, foram selecionadas 50 crianças que não fizeram uso de HU e, no grupo 2, 50 crianças em uso de HU há pelo menos 3 meses. Foram coletados do prontuário médico: idade, gênero, altura, peso, IMC, tempo de uso de HU, dose de HU nos últimos 3 meses, hemoglobina basal (Hb), leucemia e percentual de hemoglobina S (HbS) e F (HbF) na última eletroforese de hemoglobina. **Resultados:** Entre os 100 pacientes estudados, 46 eram do sexo masculino e 54 do sexo feminino; a média de idade foi de 56,4 meses, estatura média 1,06 m, peso médio 15,56 kg e IMC 15,47 kg/m². Grupo 1: 27 pacientes eram do sexo masculino e 23 do sexo feminino, com média de idade de 51,24 meses, altura média 1,04 m, peso médio 16,52 kg, IMC médio 15,4 kg/m². Hb média foi 8,51 g/dL; leucemia, 15.617/mm³; HbF 23,84%; e HbS 72,49%. Conforme classificação da OMS, neste grupo 6% (3) das crianças apresentaram baixa estatura; 94% (47); estatura adequada para a idade; 2% (1) peso muito baixo para idade; 4% (2) peso baixo para idade; e 2% (1) peso elevado para idade. Ainda no grupo 1, 38 crianças tinham idade inferior a 5 anos, das quais 84,2% (32) eram eutróficas, 2,6% (1) tinham magreza acentuada, 2,6% (1) magreza, 7,9% (3) risco de sobrepeso e 2,6% (1) obesidade. No grupo 2, 19 pacientes eram do sexo masculino e 31 do sexo feminino, com média de idade de 61,58 meses; média de altura 1,09 m, peso médio 18,59 kg e IMC médio 15,57 kg/m². O tempo médio de uso da HU foi 23,51 meses e a dose média 22,6 mg/kg/dia. A Hb média encontrada foi 10,81 g/dL; leucemia 12.172/mm³; HbF 28,6%; e HbS 67,92%. Neste grupo, 98% (49) apresentaram estatura adequada e 2% (1) estatura muito baixa para a idade; 94% (47) tinham peso adequado, 2% (1) baixo peso e 4% (2) peso elevado para idade. Ainda no grupo 2, 19 crianças tinham idade inferior a 5 anos, das quais 73,7% (14) apresentaram eutrofia, 5,3% (1) magreza e 21% (4) risco de sobrepeso. **Discussão:** A anemia falciforme está relacionada ao prejuízo do crescimento e desenvolvimento, resultante da anemia e consequente hipoxemia crônica sobre a produção de IGF-1, bem como redução do hormônio de crescimento e de gonadotropinas. O uso de HU e a transfusão regular podem melhorar esta evolução. Neste estudo não se identificou impacto do uso de HU nos parâmetros estudados no grupo em uso de HU em comparação ao grupo sem a medicação, provavelmente pelo pouco tempo de uso e tamanho amostral. **Conclusão:** O uso de HU não mostrou impacto sobre o crescimento nos pacientes avaliados.

729 IMPACTO DA PROFILAXIA COM ANTIMICROBIANOS NAS INFECÇÕES, EVOLUÇÃO CLÍNICA E SOBREVIDA DAS CRIANÇAS COM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Cordeiro IM^a, Lima GBV^a, Spinelli HR^a, Mello MJG^b, Lins MM^b

^a Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS), Recife, PE, Brasil

^b Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), Recife, PE, Brasil

Objetivos: Avaliar o impacto do uso profilático de antimicrobianos no número e duração de internamentos por infecções relacionadas à as-

sistência à saúde (IRAS), evolução clínica, morbidade e sobrevida das crianças com leucemia mieloide aguda (LMA). **Métodos:** Coorte, envolvendo menores de 18 anos com LMA, exceto LMA-M3, acompanhados no período de 2009 a 2017 em um serviço de referência. Constituíram-se dois grupos: os que fizeram (grupo 1) antimicrobianos profiláticos e aqueles que não fizeram (grupo 2). A antibioticoterapia profilática foi feita com ciprofloxacino e vancomicina (10 mg/kg, a cada 12 horas desde o primeiro dia do protocolo quimioterápico), e a profilaxia antifúngica com fluconazol (20 mg/kg cada 24 horas após o término da quimioterapia). Realizou-se comparação entre os grupos para variáveis clínico-epidemiológicas, internamentos por IRAS e evolução do paciente durante tratamento da doença [falha indutória, remissão completa, finalização do tratamento, transplante de medula óssea (TMO), recidiva, óbito e sobrevida]. Foram empregados teste t de Student para comparação entre médias e análise bivariada de Poisson para comparação entre as proporções. **Resultados:** O estudo envolveu 83 crianças e 39 (47%) fizeram antimicrobianos profiláticos. A média de idade dos pacientes no diagnóstico foi 6,6 ± 5,4 anos, sem diferença entre os grupos. A média de internamentos por IRAS foi 4,1 ± 2,1 no grupo 1 e 4,1 ± 2,2 no grupo 2 (p = 0,97) e o tempo de permanência para estes internamentos foi 12,4 ± 8,7 dias para o grupo 1 e 10,8 ± 9,9 para o grupo 2 (p = 0,11). Evoluíram com remissão completa 65 (78,3%) pacientes, 34 (52,3%) do grupo 1 e 31 (47,7%) do grupo 2 (p = 0,065) e, dos que atingiram remissão completa, 63 concluíram o tratamento, 33 (52,4%) do grupo 1 e 30 (47,6%) do grupo 2. Houve falha indutória no tratamento em 2 pacientes, ambos do grupo 1; 31 recidivas, sendo 15 (48,4%) do grupo 1 e 16 (51,6%) do grupo 2; ocorreram 2 TMO, ambos do grupo 2. Foram a óbito antes de falha indutória, recidiva ou TMO 22 pacientes, sendo 5 (22,7%) do grupo 1 e 17 (77,3%) do grupo 2 (p = 0,008); dos 26 sobreviventes livres de eventos (falha indutória, recidiva, TMO, óbito), 15 (57,7%) eram do grupo 1 e 11 (42,3%) do grupo 2. A sobrevida livre de eventos em 2 anos foi 41,0% (IC95% = 26-56) e 25,0% (IC95% = 13-38) para o grupo 1 e 2, respectivamente (p = 0,195). **Discussão:** Entre os grupos não houve diferença significativa em relação às características clínico-epidemiológicas. A antibioticoterapia profilática trouxe uma redução importante nos óbitos nos primeiros meses de tratamento. Não houve modificação no número e duração dos internamentos por IRAS, evolução clínica e sobrevida posterior, o que concorda com alguns estudos onde a profilaxia foi feita apenas com ciprofloxacino. Já em outros estudos, onde a profilaxia foi feita com vancomicina, houve diminuição no número de IRAS. Não houve diferença estatisticamente significativa em relação à sobrevida livre de eventos em 2 anos, provavelmente devido ao pequeno tamanho da amostra. Os resultados das pesquisas envolvendo os protocolos de antibioticoprofilaxia e seus efeitos, no entanto, ainda apresentam divergências. **Conclusão:** Apesar dos avanços, os primeiros meses de tratamento, assim como o combate às infecções em pacientes com LMA, ainda são grandes desafios. É necessário que haja reavaliação e estudos constantes dos protocolos utilizados com o intuito de melhorar a abordagem desses pacientes.

730 INCIDENCE AND MORTALITY OF MYELOID MALIGNANCIES IN CHILDREN, ADOLESCENTS AND YOUNG ADULTS IN BRAZIL: A POPULATION-BASED STUDY

Feliciano SVM^a, Santos MO^b, Pombodeoliveira MS^a

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

^b Divisão de Vigilância e Análise de Situação, Coordenação de Prevenção e Vigilância, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

Background: Myeloid malignancies (MM) are heterogeneous when it comes to incidence rates and pathogenesis. These variation rates are important to generate hypotheses on causal aetiology. This study aimed to describe incidence and mortality patterns of MM among children, adolescents and young adults (cAYA) in Brazil and to evaluate trends in incidence and mortality rate overtime. **Methods:** Data were extracted from a dataset of 15 Population-Based Cancer Registries located in five Brazilian geographical regions and calculated by age-specific, crude, and age-standardized (ASR) incidence and mortality rates per million persons. Joinpoint regression analyses were performed for trend evaluations. Annual Percent Change (APC) and Average Annual Percent Change (AAPC) were also estimated. **Results:** The estimated Brazilian population covered by this study was 23%. A total of 2,297 incident MM cases in cAYA from 15 Brazilian PBCRs were

observed. The overall ASR for incidence and mortality of MM in Brazil was 14.57 and 8.83 per million, respectively. The highest age-specific incidence rates were observed in infants (17.42 per million) and in young adults (20-29 years, 17.29 per million). The lowest were observed in children in the age strata 5-9 years of age (11.34 per million). The AML (non-APL AML and APL) incidence rate is 8.18 per million, whereas other MM subtypes altogether have an incidence rate of 2.62 per million, and not otherwise specified (NOS) is 3.70 per million. The analysis of incidence trends (AAPC) showed a significant decline in Manaus (-5.6%) and São Paulo (-4.7%), and a significant increase was observed in Fortaleza (5.8%). Mortality trends steadily declined in all registries, with significant declines occurring in Goiânia (-1.5%), Belo Horizonte (-2.3%), São Paulo (-2.5%), Curitiba (-2.8%), and Porto Alegre (-4.1%). **Discussion:** The incidence and mortality rates of MM in cAYA in Brazil is very high compared with patterns already described in US and European countries. Infants have the highest incidence rate of AML, suggesting that infant-AML is a malignancy subtype with a distinct biology originating during fetal development and reflecting important transplacental exposures. The incidence rate of MM trends seems to be stable over time, although a decrease was observed in Manaus and São Paulo, and an increase in Fortaleza PBCR. The interpretation of this finding is that the expansion and distribution of oncological centers in Brazil with modernizing areas in the AML treatments have changed healthcare specialized patients. Compared to previous studies, the current update trends in MM mortality reveals a significant decline over time in more developed cities. The decline was caused by better management in the quality of health care, including the adoption of effective multidrug chemotherapy protocols and bone marrow transplantation; supportive measures to overcome toxicity, and the practice guidelines for the use of antimicrobial agents; and improved diagnostic techniques. **Conclusion:** Our findings showed differences in the incidence and mortality rates of MM in cAYA in Brazil. A better understanding of age-dependent associations in the geographical differences in Brazil would help investigations of environmental exposures and causal effects in MM as well as contribute to the improvement of regional health care services. Further studies examining the distribution of MM in PBCR should be carried on.

731 INCIDÊNCIA E CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E MORFOLÓGICA DAS NEOPLASIAS LINFOPROLIFERATIVAS MALIGNAS EM PACIENTES COM TRANSMISSÃO VERTICAL DE HIV NO RIO DE JANEIRO NA ERA PÓS-CART: UM ESTUDO MULTICÊNTRICO

Duarte NL^{a,b}, Ramos GA^{a,c}, Santos JMBD^{a,b}, Silva HFHE^{a,b}, Pondé JO^{a,b}, Abreu TF^a, Milito CB^b, Land MGP^a

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

^b Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^c Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE), Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

A infecção pelo HIV constitui um problema de saúde pública. A terapia antirretroviral foi a grande responsável por reduzir as mortes relacionadas ao vírus. Entretanto, quem tornou a Aids uma doença de evolução crônica foi o advento da terapia antirretroviral combinada (cART). Na América Latina, o Brasil é quem mais concentra casos de novas infecções – 44% delas em 2018. Na população pediátrica mundial, mais de 95% das infecções ocorrem por transmissão vertical (TV). Desde 1994, a classificação internacional de Aids pediátrica do CDC inclui alguns linfomas na categoria C (doenças definidoras de Aids). Crianças e adolescentes infectados pelo HIV apresentam risco 60 a 200 vezes maior de desenvolver malignidades que a população em geral, sendo os linfomas não Hodgkin (LNH) o tipo mais comum. Durante as eras pré-cART e early-cART (antes dos anos 2000), a incidência de malignidades em crianças e adolescentes infectados variou muito entre os estudos. Em países desenvolvidos, mesmo tal incidência tendo diminuído após os anos 2000 (era cART), ainda é cerca de 8 vezes maior se comparado a pacientes pediátricos não infectados. A incidência de neoplasias definidoras de Aids como os LNH diminuiu em 60% na era cART, mas a de neoplasias não definidoras permaneceu elevada em ambos os períodos. No Brasil, os dados sobre incidência de NLM nessa população são escassos e pouco se sabe sobre o

impacto do uso da cART na sobrevida global de crianças e adolescentes com HIV/AIDS e o desenvolvimento dessas neoplasias em comparação à era pré-cART. **Objetivos:** Avaliar a incidência de neoplasias linfoproliferativas malignas (NLM) em pacientes de 0 a 20 anos incompletos, com TV de HIV, que iniciaram acompanhamento em 6 hospitais de referência para o tratamento de HIV/AIDS na cidade do Rio de Janeiro no período de 01/01/1995 a 01/01/2018, bem como estudar sua sobrevida. **Material e métodos:** Estudo observacional de uma coorte retrospectiva de pacientes pediátricos portadores de HIV por TV. **Resultados preliminares:** A probabilidade cumulativa de evento encontrada na coorte IPPMG foi de 6,5% em 23 anos de acompanhamento na era pré-cART, versus zero na era pós-cART, com p valor (log-rank) de 0,01. A Hazard Ratio entre as eras foi de 13,62 (era pré/pós cART; IC = 1,84-1.738, 19; p = 0,004; n = 509). Sobre a análise laboratorial das biópsias, temos que, dos 17 linfomas encontrados na coorte, tem-se 15 casos de LNH (10 casos de linfoma de Burkitt, 4 de linfoma difuso de grandes células B e 1 caso de linfoma T periférico) e 2 casos de linfoma de Hodgkin. **Discussão:** Tais achados confirmam a eficácia da cART na redução da incidência de neoplasias relacionadas à imunossupressão pelo HIV a ponto de zerar a incidência de linfomas. Além disso, a proporção de tipos de linfomas encontrados está de acordo com a literatura. **Conclusão:** Embora o Brasil tenha um programa para redução de TV de HIV, o número de crianças e adolescentes infectados ainda é elevado. Um estudo desse porte, com amostra de cerca de 2 mil pacientes, trará resultados robustos e inéditos para o entendimento do espectro de NLM nessa população.

732 INCIDÊNCIA, CARACTERIZAÇÃO MOLECULAR, HEMATOLÓGICA E CLÍNICA DA S/BETA-TALASSEMIA EM COORTE DE CRIANÇAS EM MINAS GERAIS

Oliveira EL^{a,b}, Silva NP^b, Muniz MB^b, Belisário AR^{a,b}, Viana MB^a

^a Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico (NUPAD), Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

^b Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia do Estado de Minas Gerais (Hemominas), Belo Horizonte, MG, Brasil

Objetivos: A doença falciforme S β -talassemia (S β -tal) compreende um conjunto de doenças genéticas heterozigóticas compostas caracterizadas pela presença de um alelo β^0 associado com o alelo betatalsêmico. O genótipo é classificado de acordo com a expressão gênica do alelo β -tal em S β^+ -tal ou S β^0 -tal. O nível residual de produção da HbA é o principal fator preditivo da gravidade da doença. O objetivo do estudo foi estimar a incidência e descrever características moleculares, hematológicas e clínicas em coorte de recém-nascidos (RN) com S β -tal em Minas Gerais. **Métodos:** Estudo de coorte retrospectiva realizado em crianças com S β -tal, triadas pelo Programa de Triagem Neonatal de Minas Gerais e acompanhadas na Fundação Hemominas. As mutações foram identificadas por sequenciamento. A genotipagem dos haplótipos β^0 e β -tal foi realizada por PCR-RFLP ou sequenciamento. A identificação das deleções e da triplicação de genes da globina alfa foi realizada por gap-PCR multiplex. A identificação da deleção de Corfu em pacientes com IVS-I-5 G > A foi realizada por meio de MLPA. A concentração relativa das frações de hemoglobina foi feita, na grande maioria dos casos, por HPLC. As informações clínicas e hematológicas foram retiradas dos prontuários médicos. **Resultados:** A incidência de S β -tal em 5 anos (2011-2015) em MG foi de 1:22.250 (53 casos em 1.179.389 RN; IC95% 1:17.530-1:30.450); 29 RN com S β^0 -tal (54,7%) e 24 com S β^+ -tal (45,3%). Para descrição da característica da S β -tal foram analisadas 89 crianças e identificados 14 tipos de mutações: 22 (24,7%) com CD39 C > T; 16 (18%) com IVS-I-1 G > A; 10 (11,2%) com IVS-I-6 T > C; 9 (10,1%) com -29 A > G; 8 (9%) com IVS-I-110 G > A; 6 (6,7%) com IVS-I-5 G > A; 4 (4,5%) com IVS-II-1 G > A; 3 (3,4%) com IVS-II-839 T > C e IVS-II-844 C > A, em cis; 2 (2,2%) com -88 C > T; 2 (2,2%) com -92 C > T; 2 com (2,2%) IVS-II-849 A > G; e um (1,2%), cada, com -101 C > T, IVS-I-2 T > C e poliadelição AATAAA > AACAAA. Em duas crianças, a mutação β -tal não foi identificada. Nas crianças com a mutação IVS-I-5 G > A não se detectou a deleção Corfu. Os haplótipos da β^0 mais frequentes foram CAR e Benin. Em relação aos haplótipos β -talassêmicos, os mais frequentes foram I, II e IV, na grande maioria das vezes acompanhando o alelo β -talassêmico predominante na origem europeia ou africana da mutação. Quanto à co-herança de alfa talassemia, 68 (79%) tinham genótipo selvagem (aa/aa), 16

(18,6 %) eram $\alpha/\alpha^{3.7}$; uma era $\alpha^{3.7}/\alpha^{3.7}$ e uma tinha triplicação do gene alfa ($\alpha\alpha/\alpha\alpha^{3.7}$). Não se observou influência de $\alpha^{3.7}$ ou dos haplótipos CAR e Benin sobre dados clínicos ou hematológicos. A incidência de eventos clínicos por 100 pacientes-ano foi semelhante nos genótipos Sp^0 -tal e nas mutações IVS-I-110 G > A e IVS-I-5 G > A. Nesta última, classicamente considerada como Sp^+ -tal grave, a concentração de HbA por HPLC foi nula em todas as seis crianças e grave o quadro clínico. Notou-se, ainda, que o quadro clínico e laboratorial dos outros genótipos Sp^+ -tal (Hb A acima de 10%) são distintos entre si e que é falacioso agregar, como em alguns relatos na literatura, todas essas mutações em um único grupo. **Conclusão:** A incidência relativa da Sp^+ -tal em Minas Gerais representa cerca de 6% do total de casos com doença falciforme. A caracterização molecular, clínica e hematológica de seus diversos genótipos é muito útil no prognóstico e conduta de crianças com esse subtipo de doença falciforme.

733 INTERCORRÊNCIAS INFECCIOSAS NA INDUÇÃO QUIMIOTERÁPICA DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA TIPO B EM PACIENTES PEDIÁTRICOS

Cezar JPL^a, Morales DD^a, Taniguchi ANR^a, Scherer FF^a, Senna ECM^a, Michalowski MB^{a,b}, Paz AA^a, Daudt LE^{a,b}

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

^b Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil

Objetivos: O câncer infantil é relativamente incomum, porém é a primeira causa de morte relacionada à doença em crianças de idade entre 1 e 14 anos. A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é o câncer mais comum em pediatria e apresenta uma boa taxa de cura. A indução quimioterápica, fase inicial de tratamento, visa induzir resposta completa rapidamente com o uso de quimioterapia mielossupressora. Processos infecciosos são a principal causa de morbimortalidade nesta fase do tratamento. Há uma falta de dados nacionais sobre o perfil infeccioso na população pediátrica durante a fase de indução. Este trabalho tem como objetivo descrever os processos de infecção na fase indutória dos pacientes pediátricos com LLA B em tratamento em um hospital universitário. **Materiais e métodos:** Estudo retrospectivo observacional, foram incluídos pacientes do 1 aos 17 anos, 11 meses e 29 dias admitidos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre com diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda e classificada em tipo B no período de março de 2005 a maio de 2019 que utilizaram protocolo da linha Berlin-Frankfurt-Münster (BFM). Os dados foram coletados através do prontuário eletrônico dos pacientes compilados em banco de dados com o software RedCap e analisados pelo software IBM SPSS for Mac v24.0. Foram obtidos dados demográficos da população, subtipo diagnóstico, status de SNC, estratificação de risco, protocolo de tratamento utilizado, ocorrência de infecção, número de episódios infecciosos, necessidade de internação em UTI e óbito. Apenas foi considerada para a análise a fase de indução IA (que consiste em 28 dias de corticoterapia, 4 infusões de vincristina, 4 infusões de daunorubicina, 8 infusões de L-asparaginase ou 2 infusões de PEG-asparaginase e 3 doses de metotrexate intratecal) visto que é semelhante nos 3 diferentes protocolos utilizados (BFM 95, BFM 2002 e BFM 2009). **Resultados:** Foram avaliados 67 pacientes com diagnóstico de LLA-B no período selecionado. Desses, 5 foram excluídos por iniciarem o tratamento em outro centro ou utilizarem protocolo diferente da linha BFM. A idade mediana foi 5,5 anos com desvio padrão de 4,51 anos ($p = 0,76$) e o sexo masculino representou 56,5% da amostra ($p = 0,31$). Pela estratificação de risco: 12 (19,7%) classificados como risco standard, 43 (70,5%) risco intermediário e 6 (9,8%) alto risco. Dos 62 pacientes, 31 (50%) apresentaram infecção durante a fase de indução IA, em um total de 54 processos infecciosos com uma taxa de 1,74 infecção por paciente. Dos pacientes que apresentaram infecção, 6 (19,4%) necessitaram de internação em UTI e houve 1 óbito (3,2%). **Discussão:** A taxa de mortalidade relacionada à infecção na fase de indução quimioterápica (3,2%) é semelhante à encontrada na literatura médica atual. Porém, a taxa de infecção na indução (50%) e a taxa de infecção por paciente (1,74) são maiores que as apresentadas na literatura mundial (34,3% e 1,4, respectivamente). **Conclusão:** Apesar do uso de quimioterapia intensiva mielossupressora na indução, a taxa de mortalidade relacionada à infecção IA é baixa. O conhecimento de dados locais pode auxiliar na melhoria das estratégias de tratamento nesta população.

734 LDI-PCR STUDIES DETECTED A NOVEL GENE FUSION SEC16A-KMT2A, AND KMT2A-MLLT1 CRYPTICALLY PRESENT IN THE TRANSLOCATION T(9;11)(Q34;Q23) IN AN INFANT WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA: AN ORIGINAL CASE REPORT

Montes KCA^a, Ferreira GM^a, Matos RRC^a, Rocha MM^a, Binato R^a, Meyer C^b, Liehr T^c, Costa ES^d, Land MC^d, Silva MLM^a

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

^b Institute of Pharmaceutical Biology, Diagnostic Center of Acute Leukemia, Goethe University, Frankfurt, Germany

^c Jena University Hospital, Jena, Germany

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

Objectives: Rearrangements involving the lysine (K)-specific methyltransferase 2A gene (KMT2A) are reported in 18% of pediatric patients with acute myeloid leukemia (AML) and in 6-8% of pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL). However, in infants (< 1 year of age), 70% of patients with ALL and 35-50% of patients with AML harbor KMT2A gene rearrangements. KMT2A fusion partner genes play a significant role in the transcriptional activation of KMT2A target genes. KMT2A partners comprise (a) genes that encode nuclear proteins implicated in transcriptional activation, and (b) genes that encode cytoplasmic proteins with multiple functions. Most KMT2A rearrangements are detectable by G-banding. However, about 20% of them occur in karyotypes in which the KMT2A partner gene cannot be identified. In such cases, the KMT2A rearrangement must be characterized by more sensible techniques. In this sense, cytogenomic approaches, aiming at a more reliable and precise KMT2A fusion characterization, are important to better understand the role of recurrent and novel KMT2A fusion partner genes in the genesis of pediatric acute leukemias. Herein, we present an original case report of an infant with ALL in which a combination of cyto-molecular and cytogenomic techniques detected a novel fusion gene SEC16A-KMT2A, and a KMT2A-MLLT1, cryptically present in the translocation t(9;11)(q34;q23). **Material and methods:** At the diagnosis, a sample from a 2-month-old boy was referred to the Laboratory of Cytogenetics – INCA. Immunophenotyping showed 100% of blast Cells, and a profile compatible with Pro-B-ALL diagnosis, being treated under the ALL-BFM-2009 protocol. The patient could not experience any treatment response and died due to an early relapse. G-banding and FISH were performed on a peripheral blood sample under standard protocols. LDI-PCR assays were used to identify the KMT2A partner genes and their corresponding breakpoints. **Results:** Cytogenetic studies showed the karyotype: 47,XY,+X,t(9;11)(q34;q23). The FISH analysis revealed KMT2A gene rearrangement. The LDI-PCR sequencing revealed a novel fusion gene SEC16A-KMT2A and the fusion KMT2A-MLLT1. **Discussion:** Using the G-banding technique, it was possible to observe an alteration in the band pattern of both chromosomes 9 and 11, informing a t(9;11). FISH confirmed the KMT2A gene rearrangement. Thus, we performed LDI-PCR sequencing, which interestingly revealed two gene fusions, the novel SEC16A-KMT2A, and the recurrent KMT2A-MLLT1 cryptically present in the context of the t(9;11)(q34;q23). The SEC16A (SEC16 Homolog A) gene encodes a protein that forms part of the Sec16 complex. This protein has a role in protein transport from the endoplasmic reticulum (ER) to the Golgi and mediates COPII vesicle formation at the transitional ER. Alternative splicing results in multiple transcript variants that encode different protein isoforms. Although, more similar cases need to be studied to determine its role and prognostic impact as a KMT2A partner gene. **Conclusion:** Here we describe, for the first time in the literature, a novel gene fusion SEC16A-KMT2A cryptically present in the translocation t(9;11)(q34;q23) in an infant with ALL. Future studies will be necessary to properly characterize the role of this novel fusion protein and its importance in the genesis of acute lymphoblastic leukemia.

735 LEUCEMIA DE FENÓTIPO MISTO T E MIELOIDE EM CRIANÇA COM T(12;21)

Assad MC, Rehme DP, Albuquerque HSC, Velarde FS, Oliveira AF, Coelho RC, Paula MJA, Balceiro R, Baglioli BF

Hospital de Câncer de Barretos, Barretos, SP, Brasil

Objetivos: Descrever um caso clínico de um paciente pediátrico com diagnóstico de leucemia de fenótipo misto com marcadores T e mieloide

de e presença de t(12;21). **Materiais e métodos:** Realizada revisão do prontuário do paciente índice. **Resultados:** Criança de 4 anos, previamente hígida, iniciou com tosse seca 45 dias antes da admissão em nosso serviço. Progressivamente evoluiu com taquidispnéia e dor torácica, além de febre e sudorese noturna. A tomografia de tórax realizada na origem evidenciou massa mediastinal exuberante, com deslocamento de vasos e traqueia. Realizado biópsia da massa em setembro de 2018, sendo diagnosticado com linfoma linfoblástico de células T e encaminhado ao nosso serviço para confirmação diagnóstica e tratamento. O hemograma de chegada evidenciava anemia e neutropenia. Ao mielograma apresentava medula óssea hiperplásica com 93% de blastos pleomórficos, de morfologia FAB L2, e subpopulação com grânulos citoplasmáticos, sugestivo de leucemia aguda. Imunofenotipagem positiva para CD34 (100%), cCD3 (99%), CD5 (47%), CD7 (94%), CD33 (100%), CD56 (96%), CD117 (61%), MPO (66%) sendo feito o diagnóstico de leucemia de fenótipo misto de linhagens mieloide e linfóide T segundo critérios da WHO 2016. A biologia molecular realizada pelo método RT-PCR apresentava positividade para t(12;21) ETV6/RUNX1. Cariótipo com 48 cromossomos, XY, del(2)(q34), +8, del(14)(q23), +19[20]. Sem alterações ao exame físico, a não ser palidez cutaneomucosa. Testículos e sistema nervoso central sem sinais de infiltração neoplásica. Assim sendo, paciente foi estratificado como Alto Risco, sendo iniciado o Protocolo RELLTA T. O mesmo apresentou remissão morfológica a partir do D19 da fase de indução, porém com doença residual mínima (DRM) de 2,3%. Em reavaliação de D26 apresentava DRM de 0,15% e, ao final da indução, menor que 0,01%. Atualmente o paciente segue na fase de manutenção do mesmo protocolo sem proposta para transplante em primeira remissão até esse momento. **Discussão:** A leucemia de fenótipo misto é um tipo de leucemia aguda de linhagem mista cuja classificação foi revista pela WHO em 2016. É uma entidade rara ocorrendo em cerca de 1,5 a 2% de todas as leucemias agudas, cujos blastos podem apresentar coexpressão de marcadores mieloide e linfóide de célula B ou mieloide e linfóide de células T ou linfóide T e B. A classificação reconhece 2 subclassificações genéticas da MPAL, a saber: fusão BCR-ABL-1 e rearranjo KMT2A. O rearranjo KMT2A é uma anormalidade genética mais frequente encontrada, e geralmente ocorre em crianças mais jovens, enquanto o BCR-ABL-1 ocorre em crianças mais velhas. O paciente em questão apresentava blastos que coexpressavam marcação de linhagem mieloide e linfóide de células T associada a t(12;21)ETV6/RUNX1, achado este não esperado e de significado desconhecido. Como não possui doador disponível e apesar da coexpressão das linhagens T/mieloide apresentou resposta adequada a indução, não foi indicado o transplante nesse momento. **Conclusão:** A leucemia de fenótipo misto persiste como sendo um desafio diagnóstico e terapêutico, com características que sobrepõe uma linhagem à outra. É considerada uma doença de pior prognóstico e seu tratamento, na maioria dos casos, é feito com protocolos voltados para a linhagem linfóide geralmente seguido de transplante alogênico em caso de doador disponível. O impacto da presença da t(12;21) ainda é incerto pela raridade da associação.

736 LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA DE CÉLULAS B ASSOCIADA À SÍNDROME HIPEREOSINOFÍLICA

C BMLL, C RLV, M SLGP, S FM, C HCN, C VN, S IP, F OA, F CA, F BB

Hospital de Câncer de Barretos, Barretos, SP, Brasil

Objetivos: Descrever o caso clínico de um paciente com diagnóstico de leucemia linfóide aguda de células B associada à síndrome hipereosinofílica. **Materiais e métodos:** Foi realizado revisão do prontuário do paciente índice. **Resultados:** Paciente, sexomascuino, 16 anos, previamente hígido, iniciou em agosto de 2017 febre noturna, dor óssea e perda ponderal. Realizou hemograma que evidenciou bicitopenia com leucocitose, sendo encaminhado ao nosso serviço. À admissão, esplenomegalia a 10 cm do rebordo, hemograma com Hb 8,1; Ht 25,8; VCM 98,9; HCM 31; CHCM; 31,4; LG 58.500 (BT 585; Seg 7020; EOS 45630; BAS 1170; Linf 4095); Pla 61 mil; e microscopia com anisopoiquilócitose, presença de eritroblastos e eosinofilia. O mielograma e imunofenotipagem confirmaram o diagnóstico de leucemia linfóide aguda (LLA pré-B), com 52% de blastos (CD45 de baixa expressão) e marcadores positivos CD34, TdT, CD10, CD19, CD22, CD79a; marcadores negativos CD38, kappa, lambda, cIgM, HLA-DR, MPO, CD11b, CD13, CD14, CD16, CD3, CD7, CD56; além de presença de 30% de eosinófilos. Logo à sua chegada, apresentou clínica de insuficiência cardíaca congestiva, diagnosticado

com endomiocardiopatia fibrótica secundária à síndrome hipereosinofílica. Iniciou tratamento com protocolo RELLTA B de alto risco. Realizada avaliação molecular para t(4;11), t(9;22), t(12;21), t(1;19), sendo todas negativas. No contexto da hipereosinofilia, apesar de não se tratar de doença mieloproliferativa, foram pesquisadas as seguintes alterações: JAK2 V617F, PDGFRA éxon 12, PDGFRA éxon 14, PDGFRA éxon 16, PDGFRA, PDGFRB, FGFR1, todas negativas. Evoluiu com falha indutória, apresentando DRM positiva no D19 ao 49. Iniciado protocolo de resgate com fludarabina e citarabina com desaparecimento da eosinofilia e diminuição da DRM. Como irmã HLA compatível, encaminhada para transplante. **Discussão:** A hipereosinofilia (HE) é caracterizada pela contagem de eosinófilos no sangue periférico maior que 500, sendo classificado como leve, moderada e grave, e subdividida entre primária (clonal) e secundária (reativa). A HE primária está associada a anormalidades da linhagem mieloide, enquanto a HE reativa está associada a doenças relacionadas à produção de citocinas dependentes de células T, tais como infecções, atopias, doenças autoimunes, imunodeficiências e neoplasias. Em menos de 1% dos casos, a HE reativa é consequente da LLA. A síndrome hipereosinofílica (SHE) é definida pela persistência de eosinófilos acima de 1.500 no sangue periférico por 6 meses ou mais, com comprometimento de órgãos e sistema ou disfunção diretamente relacionada à eosinofilia na ausência de causas secundárias. A associação da síndrome hipereosinofílica e LLA está relacionada a algumas anormalidades genéticas, sendo a mais comum a translocação t(5;14)(q31;q32), que é encontrada nos blastos leucêmicos, sendo que os eosinófilos em 90% dos casos apresentam cariótipo normal. **Conclusão:** A associação da SHE com LLA é uma condição rara e predispõe a pior prognóstico, apresentando desafios adicionais como resistência ao tratamento e lesões de órgãos secundários a eosinofilia. Relatamos um caso de LLA associado a SHE em nosso serviço que foi refratário a terapia inicial, com necessidade de transplante de medula.

737 LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA PEDIÁTRICA, DE FENÓTIPO MISTO DE CÉLULAS DENDRÍTICAS E MEGACARIOBLÁSTICAS ASSOCIADO À ERITROFAGOCITOSE – UMA OUTRA PERSPECTIVA EM UM RELATO DE CASO

Ney-Garcia DR^{a,b,c}, Bonilha TA^{a,d}, Mello FV^e, Torres RC^e, Siqueira PFR^e, Oliveira E^e, Braga FHP^d, Ribeiro MCM^{c,f}, Figueiredo AF^c, Costa ES^{a,b,e,g}

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

^b Programa de Oncobiologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^c Laboratório de Genética, Núcleo Transdisciplinar de Investigação da Saúde da Criança e do Adolescente (NTISCA), Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira (IPPMG), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^d Serviço de Hematologia Pediátrica, Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (HEMORIO), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^e Laboratório de Citometria de Fluxo, Núcleo Transdisciplinar de Investigação da Saúde da Criança e do Adolescente (NTISCA), Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira (IPPMG), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^f Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Duque de Caxias, RJ, Brasil

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

Objetivos: Na leucemia mieloide aguda (LMA) da infância, a eritrofagocitose (EF) é rara e pode estar associada à translocação t(8;16)(p11;p13) KAT6-CREBBP, com prognóstico geralmente adverso. Neste trabalho, descrevemos um raro caso de LMA fenótipo misto monocitoide/megacarioblástico com inv(16) e EF. **Material e métodos:** Menina de 2 anos e 2 meses, apresentando cloroma em região temporal esquerda, febre e equimoses, hemoglobina 7,9 g/dL, hematócrito 24,4%, leucocitose 28.870/uL e contagem plaquetária 23.800/uL, sendo admitida no HEMORIO. Foi realizado um aspirado de medula óssea para mielograma, imunofenotipagem, imunofluorescência, citogenética convencional e molecular. **Resultados:** Na medula óssea, havia 80% de blastos mieloides com figuras de EF. A imunofenotipagem revelou um perfil compatível com LMA de fenótipo misto com expressão simultânea de marcadores de células linhagem megacariocítica e dendrítica (HLADR⁺⁺/CD123⁺/CD36⁺/CD33⁺/CD117⁺/CD42a⁺/CD61⁺/CD42b⁺/CD41⁺). Na imunofluorescência, as proteínas CD42a e CD61 se localiza-

vam expressos em clusters intracitoplasmáticos. O estudo citogenético por bandeamento G revelou um cariótipo sugerindo alteração estrutural nos cromossomos 7 e inv(16)(p13;q22); a análise por FISH confirmou a presença da fusão gênica CBFB-MYH11; o FISH com sondas centroméricas para os cromossomos 7 e 8 revelou uma subpopulação neoplásica com trissomia do cromossomo 8 e um provável derivativo do 7. A análise por biologia molecular confirmou a presença do transcrito de fusão CBFB-MYH11. A paciente foi tratada com baixo risco segundo o protocolo AML-BFM 2012, com boa resposta ao tratamento, permanecendo em remissão e sem indicação de transplante até o momento (6º mês de tratamento). **Discussão:** A EF, na infância, é rara e tem sido encontrada em LMA frequentemente associada à t(8;16) e aos subtipos M4/M5, mais raramente M7 e M2. O caso aqui descrito apresentou um imunofenótipo misto dendrítico/megacarioblástico. Diferente do esperado a t(8;16) estava ausente. Por outro lado, foi observada a presença da inv(16) com um subclone apresentando trissomia do 8 e um cromossomo derivativo do 7. A inv(16) é comum da LMA e associada ao subtipo M4, mas pode ser observada também no subtipo M7. Através da subsequente análise por imunofluorescência, o nosso estudo sugeriu que a fagocitose de plaquetas pelos blastos poderia gerar este fenótipo misto. **Conclusão:** Este estudo expôs cientificamente pontos discrepantes entre achados morfológicos, imunofenotípicos e citogenéticos de um caso raro de EF. Contudo, destacamos que, em casos singulares, a investigação mais aprofundada com metodologias alternativas pode auxiliar na elucidação diferencial para um diagnóstico mais preciso. O caso ilustra o impacto da avaliação complementar com imunofenotipagem, imunofluorescência, citogenética e convencional e molecular, devido à sua raridade e à presença de subclone com alterações adicionais.

738 LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA: EXPERIÊNCIA DE 15 ANOS EM UM CENTRO DE ONCOLOGIA PEDIÁTRICA

Barbosa IP^a, Souza JLC^{b,c}, Melo PMC^a, Posternak K^a, Borges MLRR^d, Sousa KPD^a, Leite EP^b, Silva MO^b, Marquim TC^b, Marques-Salles TJ^b

^a Estudante de medicina, Liga Acadêmica de Medicina de Olinda, Pernambuco, Faculdade de Medicina de Olinda (FMO), Olinda PE, Brasil

^b Centro de Onco-hematologia pediátrica, Hospital Oswaldo Cruz, Universidade de Pernambuco (UPE), Recife, PE, Brasil

^c Instituto de Ciências Biológicas, Universidade de Pernambuco (UPE), Recife, PE, Brasil

^d Estudante de doutorado, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

Introdução: A leucemia mieloide crônica é caracterizada por leucocitose desvio à esquerda, esplenomegalia; atinge 4% das crianças e adolescentes. A doença é consequente da presença do cromossomo Filadélfia (Ph1), resultante da translocação recíproca dos cromossomos t(9;22)(q34 e 22q11) gera uma proteína híbrida BCR-ABL com atividade aumentada de tirosina-quinase. **Objetivo:** Relatar a experiência de uma série de casos tratados em um serviço de Pediatria. **Materiais e métodos:** Foi realizado estudo retrospectivo, descritivo e analítico de pacientes atendidos no Centro de Onco-Hematologia Pediátrica do HUOC/UPE. **Resultados:** Durante o período de 2004 a 2018, entre 342 casos de leucemias pediátricas foram diagnosticados 13 pacientes com LMC. Sete (54 %) eram do sexo feminino e seis (46%) do sexo masculino, relação M/F = 1:1,4. A idade ao variou de 4 a 17 anos, mediana de 12 anos. Todos os pacientes apresentaram esplenomegalia moderada e leucocitose elevada (78 mil – 319 mil/mm³). Ao diagnóstico todos estavam em fase crônica, com t(9;22) isolada e p210. Todos pacientes foram inicialmente tratados com Hidreia para redução da leucocitose. Cinco foram tratados com araC e interferon; desses, 3 foram tratados posteriormente com imatinibe. Dez pacientes foram tratados com imatinibe e 2 transplantados. Três tratados com Hidreia, AraC e interferon agudizaram, dois foram a óbito e um reverteu para cronicização, com o uso de imatinibe. Nove tratados com imatinibe permanecem na fase crônica. Uma paciente suspendeu o imatinibe espontaneamente para engravidar por um período maior que 1 ano, em dois períodos, e ficou resistente ao imatinibe e tem sido tratada com desatinibe. Uma paciente com uso regular por um período de 8 anos tem BCR/ABL quantitativo negativo, os outros ainda apresentam positividade. Os dois pacientes submetidos ao TMO alogênico foram a óbito na fase do condicionamento. **Discussão:** A LMC é uma doença rara nos centros de Oncologia pediátricos e representou 3,8% (341/13) das leucemias em nosso serviço. A forma de apresentação clínica e laboratorial não diferiu da litera-

tura. Nove (69%) pacientes permanecem em fase crônica e 3 (23%) agudizaram. Dos quatro óbitos (31%), dois (50%) foram no condicionamento do TMO. O tempo máximo de tratamento com inibidores de tirosina quinase foi de 8 anos, após esta medicação não houve agudização. Uma adolescente em uso regular há 8 anos está com BCR/ABL negativo. **Conclusão:** A LMC pediátrica neste serviço vem cursando com longa expectativa de vida e baixo índice de morbidade após a introdução dos inibidores de tirosina quinase.

739 LEUCEMIA MISTA T/MIELOIDE BCR-ABL POSITIVA EM LINFOMA LINFOBLÁSTICO T – RELATO DE CASO

Raposo BL^a, Costa ES^b, Oliveira E^b, Zalcberg I^c, Silva MR^a, Sanches ACAM^a, Suhett A^a, Sousa JEM^a, Rouxinol S^a, Wggers C^a

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

^b Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira (IPPMG),

Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

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

Objetivo: Apresentar caso clínico de linfoma linfoblástico T com infiltração medular por leucemia de fenótipo misto BCR-ABL positivo em adolescente. **Materiais e métodos:** Diagnóstico realizado através de histologia e imuno-histoquímica de linfonodo cervical, imunofenotipagem, estudo citogenético e biologia molecular de medula óssea. **Resultados:** Biópsia de linfonodo cervical compatível com linfoma linfoblástico T. Imunofenotipagem de medula óssea com painel positivo para cyCD3+, CD7+, CD19+, CD33+, CD34+, CD44+, CD56+, CD99+, CD117+, HLADR+, CD45+, CD123+ e negativo para cyMPO, nuTdt, TCR, CD13, sm CD3, CD8, CD4, CD5, CD10, CD1a, cyTCbeta. Na biologia molecular, BCR-ABL (t 9,22) positivo. Estudo citogenético observou 2 metáfases com translocação (t9;22)(q34;q11). **Discussão:** E.M.S., 14 anos, sexo masculino, apresentou linfonodomegalia submandibular, cervicais anterior, posterior e supraclavicular bilateralmente, com aumento progressivo em um mês. Ao exame, os linfonodos eram pteiros, imóveis e levemente dolorosos. Evoluiu com febre, sudorese noturna e perda ponderal. Na admissão, possuía hemograma sem alterações e sorologias negativas. Realizada biópsia de linfonodo cervical que evidenciou linfoma linfoblástico T, biópsia de medula óssea e mielograma com comprometimento medular (71,5% de blastos) e imunofenotipagem da medula compatível com leucemia de linhagem mista T/mieloide. A biologia molecular e citogenética mostraram translocação (9; 22)/rearranjo BCR-ABL respectivamente. O tratamento proposto foi com protocolo BFM/AIEOP 2009/2013, no grupo de Alto Risco, independente de critérios classificatórios, pela clínica, alterações biológicas e imunofenotípicas da patologia. O paciente evoluiu com resposta inicial lenta, apresentando pouca redução da massa cervical, D8 positivo com mais de 1 mil blastos e aumento da leucocitose, sendo necessário realizar dose adicional de ciclofosfamida no D10 conforme orientação do protocolo utilizado. O paciente manteve má resposta no D15 com 77,2% de blastos e no D33 com 2%. O imatinibe foi associado após resultado da biologia molecular com multiplex positivo. No momento, encontra-se realizando bloco de citarabina subcutânea semanalmente. **Conclusão:** Paciente com necessidade de tratamento agressivo devido à apresentação clínica, sendo alocado no grupo de alto risco mesmo antes de ser observada a resposta inicial em D15, como proposto pelo protocolo. Ainda assim, é provável que seja posteriormente indicado o transplante de medula óssea.

740 LEUCOAFÉRESE EM PACIENTE COM MAIS DE UM MILHÃO DE LEUCÓCITOS POR L: RELATO DE CASO

Perim LP, Oliveira LP, Santos JP, Abud VRSP, Murao M

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

Objetivo: Descrever um caso grave de paciente com leucemia linfocítica aguda (LLA) com hiperleucocitose e leucostase e sua resposta à leucoaférese. **Materiais e métodos:** Avaliação de prontuário do paciente no Hospital das Clínicas da UFMG. **Resultados:** paciente masculino, 13 anos, com história de febre, dor abdominal, tosse e vômitos há 7 dias, evidenciado hiperleucocitose, plaquetopenia e anemia, sendo diagnosticado com LLA T cortical. Admitido na UTI Pediátrica com tetraparesia, rebaixamento de sensório, dispneia, hipoxemia, em uso de alopurinol e prednisona (60 mg/m²) há 2 dias. Exames da admissão com leucocitose (WBC) > 1.000.000/μL, hemoglobina: 6,7 g/dL, 54 mil plaquetas/μL,

sem síndrome de lise tumoral. Tomografia computadorizada (TC) de crânio evidenciou múltiplas áreas de sangramento intraparenquimatoso e TC de tórax com hemorragia alveolar e edema pulmonar. Devido à gravidade do caso e à ausência de resposta ao corticoide, foi optado pela realização de leucoaférese e início de hidroxiureia. Hemograma 12 horas após o procedimento mostrava WBC 681.480/ μ L. Apesar das medidas instituídas, apresentou novo aumento de WBC 875.970/ μ L em 24 horas, sendo repetida leucoaférese, com leucorredução para 452 mil/ μ L. Iniciada quimioterapia (QT) intravenosa segundo protocolo GBTLI 2009, sem resposta adequada após 2 semanas, mantendo hiperleucocitose. Optado, então, por realizar esquema de BFM 95 (AA1), com remissão morfológica. **Discussão:** Hiperleucocitose é uma anormalidade laboratorial definida por WBC > 100 mil/ μ L. Leucostase (hiperleucocitose sintomática) é uma emergência médica caracterizada por concentração de blastos elevada associada a sintomas de hipoperfusão tecidual. Na LLA a incidência de hiperleucocitose varia de 10 a 30%, sendo maior em pacientes entre 10 e 20 anos, do sexo masculino e com fenótipo de células T. Leucometria > 1.000.000/ mm^3 é raramente vista e está relacionada frequentemente a sinais e sintomas de hipoperfusão tecidual pulmonar e neurológica, como cefaleia, sonolência, confusão mental, alterações visuais, além de um risco aumentado de hemorragia intracraniana. O tratamento da leucostase consiste em citorredução através de QT (hidroxiureia ou QT de indução) ou leucoaférese. A indução quimioterápica é priorizada, visto que além de diminuir a leucometria também diminui o percentual de blastos na medula óssea. O uso da leucoaférese como adjunta no tratamento de pacientes com hiperleucocitose ainda é controverso, sem comprovação de aumento da sobrevida. No paciente relatado, foi optado por associar QT com a leucoaférese devido a WBC alto com piora de sintomas respiratórios e neurológicos, além da ausência de resposta após 2 dias de tratamento quimioterápico. Foram realizadas 2 sessões, sem intercorrências, com citorredução em 30 a 50% da leucometria, assim como relatado na literatura. **Conclusão:** A leucostase é considerada uma emergência médica e seu tratamento deve ser imediato. É descrita como uma possibilidade terapêutica para citorredução, entretanto os estudos randomizados controlados são insuficientes para comprovar a sua eficácia na redução da morbimortalidade nesses pacientes. No entanto, o estudo de seu efeito é dificultado, visto que a maioria dos pacientes que recebem a leucoaférese apresentam pior quadro clínico e têm tratamento com QT instituído, sendo difícil atribuir o efeito real à essa modalidade terapêutica.

741 LINFO-HISTIOCITOSE HEMOFAGOCÍTICA FAMILIAR RESTRITA AO SNC – DESAFIO DIAGNÓSTICO

Campos LR^{a,b}, Esposito AC^{c,d}, Saad T^e, Sousa AM^f, Amâncio APR^g, Costa AABP^e, Ignês LJS^e, Land MGP^f

^a Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP), Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ, Brasil

^b Serviço de Hemoterapia, Hematologistas Associados, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^c Hospital Municipal Nossa Senhora do Loreto, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^d Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG), Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^e Instituto Fernandes Figueira (IFF), Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

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

Objetivos: Relatar caso raro de HLH familiar tipo 2 mimetizando quadro isolado de vasculite primária do sistema nervoso central (SNC). **Material e métodos:** Relato de caso e revisão da literatura. **Resultados:** J.A.F, 19M, sexo masculino, RJ, hígido. Em abril/2017 iniciou progressiva ataxia de marcha 15 dias após vacina da febre amarela e em 1 semana inviabilizou deambulação, surgindo sonolência/irritabilidade, quando foi internado. Neurológico: interação, fala escandida, marcha atáxica com auxílio, n. cranianos s/ alt., força Mm grau V e sens. preservada; tremor cefálico, dismetria bilateral, autônomo, reflexos prof. + 2/4(MS)/3 +4/4(MI) c/ Babinski bilateral. LCR sem alterações (cito, bioq, PCR p/vírus, BOC e lactato). RM de crânio com incontáveis lesões com hipersinal em T2/FLAIR pós-gadolínio, acometendo extensamente a substância branca dos hemisférios cerebrais/cerebelares, tálamos, regiões nucleocapsulares e tronco cerebral, confluentes no cerebelo. Diagnosticado com encefalomielite disseminada aguda (ADEM) e medicado com imunoglobulina (IVIG) por 5 dias.

Apresentou resposta parcial, sendo feita pulsoterapia com metilprednisolona (MP) – 3 ciclos; 5:3:3, obtendo-se melhora clínica mas não radiológica. Julho/2017: novo episódio de ataxia com piora radiológica, desta vez com evidência de hemossiderina, sugerindo-se vasculite do sistema nervoso central (VSNC). Autoanticorpos (LCR/sangue) negativo. Repetida IVIG e MP. Outubro/2017: novas lesões captantes; nova pulso MP e esquema de vasculite primária do SNC (VPSNC) – BrainWorks® c/ ciclofosfamida (CYC) mensal $\times$ 7m + prednisona (PDN) até abril/2018. Apresentou estabilidade clínica, sendo a CYC substituída por micofenolato de mofetila (MMF). Junho/2018: arteriografia normal. Julho/2018: crise convulsiva, ptose palpebral D e hemiparesia braquiocrural E. Na investigação, diagnóstico de com AVE hemorrágico pontino. Iniciado esquema para VPSNC refratária com infliximabe (IFX) + metotrexato (MTX) + IVIG + PDN. Outubro/2018: piora radiológica, iniciado rituximabe (2 $\times$ 750 mg/ m^2). Realizada avaliação genética para diagnóstico diferencial. Fevereiro/2019: sequenciamento do exoma com dupla heterozigose no gene da perforina (PRF1), concluindo-se linfo-histiocitose hemofagocítica (HLH) tipo 2. Solicitada avaliação da Hematologia Pediátrica para TMO. Realizada, antes de início de tratamento específico, exames direcionados para avaliação de atividade de HLH. Não apresentava febre, hepatoesplenomegalia, aumento de triglicerídeos/ferritina. Leucopenia discreta isolada 2ª à droga. Apesar de estar assintomático, foi detectada hipofibrinogenemia e hemofagocitose em diagrama. Iniciado protocolo HLH-2004 e busca por doador alogênico de M.O. **Discussão:** As manifestações da HLH no SNC são comuns, mas raramente precedem os achados sistêmicos. Recentemente foi publicada uma série de 4 casos com achados idênticos ao do paciente com remissão clínica/molecular após TMO alogênico. A biópsia cerebral não foi realizada pelo alto risco de complicações, entretanto, a própria HLH pode ocasionar vasculite, o que pode dificultar o diagnóstico. **Conclusão:** A HLH é uma causa 2ª de vasculite do SNC, geralmente associada a manifestações sistêmicas, com formas extremamente raras com envolvimento isolado do SNC, sem outros achados sistêmicos, diagnóstico a ser considerado em casos refratários ao tratamento convencional, sendo útil o sequenciamento do exoma para definição etiológica e aconselhamento genético.

742 LINFOMA DE BURKITT RECAÍDA MUITO PRECOCE E APRESENTAÇÃO ATÍPICA

Nascimento TSD, Almeida PRL, Conti BFMS, Schramm MT, Apa AG, Lima LBA, Garabal MM, Pereira IGA

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

Introdução: O linfoma de Burkitt (LB) é o subtipo mais frequente de linfoma não Hodgkin em crianças, considerado uma emergência oncológica uma vez que o tumor tem um elevado índice de proliferação, ciclo celular curto e um alto índice mitótico. Os regimes atuais de quimioterapia intensivos, de curta duração, produzem taxas de cura de 70-90% em crianças. No entanto o prognóstico é desfavorável naqueles que apresentam recidiva precoce ou resistência primária à terapia inicial empregada. **Objetivo:** Descrever o caso de um escolar com linfoma de Burkitt com recaída muito precoce, apresentação atípica e alta resistência à quimioterapia. **Material e método:** Relato de caso descritivo, baseado em análise de prontuário e registros digitais intra-hospitalares. **Resultados:** YLOF, 5 anos, masculino, diagnosticado com LB estágio III de Murphy e grupo de risco 4, sendo iniciado o tratamento com protocolo LNH BFM 2004, evoluindo com boa resposta terapêutica, com PET interim, após 3º ciclo de quimioterapia negativo, realizado um total de 6 ciclos de tratamento. Após 15 dias do término do tratamento, retorna com pequenos nódulos indolores na parede abdominal. Realizado PET-CT, relatando lesões com o comportamento suspeito de doença linfoproliferativa em atividade. Foi então realizado biópsia do nódulo, confirmando linfoma de Burkitt. Paciente foi internado para início de terapia de segunda linha com R-ICE aumentado. Apresentou boa resposta clínica após 1º bloco do tratamento, porém com surgimento de novos nódulos e aumento dos preexistentes antes do início do 2º bloco, configurando resistência à quimioterapia. Paciente foi encaminhado para transplante de medula óssea alogênico, porém sem doador compatível. No intervalo entre os blocos de quimioterapia, evoluiu com progressão de doença, ulceração dos nódulos e metástase pulmonar e renal. Iniciado então radioterapia paliativa, com objetivo de desacelerar a evolução da doença. Após o 4º bloco de quimioterapia e após 5 meses da recaída, o paciente foi a óbito. **Discussão:** Diferentes mutações gênicas foram correlacionadas com a resistência celular à quimioterapia. Nos últimos anos, após a introdução

de novos regimes terapêuticos, houve um aumento na taxa de sobrevida, porém nos casos de doença refratária ou recidivada, as taxas de falha se mantiveram altas, sendo necessário a utilização do transplante de medula óssea como uma opção para resgate destes doentes. Devido à alta taxa de replicação do LB e à longa espera por um transplante, muitos destes pacientes não alcançam o sucesso terapêutico, indo a óbito em poucos meses de tratamento. **Conclusão:** As taxas de sobrevida de LB caem drasticamente após a não remissão ou recaída precoce. No caso do nosso paciente, a recaída ocorreu 15 dias após o último bloco, com uma apresentação atípica, com alta velocidade de crescimento, apresentando uma grande resistência aos fármacos em alta dose, não sendo possível atingir a remissão e nem realizar a consolidação com transplante.

743 LMA RELACIONADA À SÍNDROME DE DOWN EM PACIENTE MOSAICO

Rehme DP^a, Assad MC^a, Velarde FS^a, Albuquerque HSC^a, Balceiro R^a, Coelho RC^a, Baglioli B^a, Paula MJA^a, Magalhães IMQ^b, Oliveira AF^a

^a Hospital de Câncer de Barretos, Barretos, SP, Brasil

^b Hospital da Criança de Brasília José Alencar, Brasília, DF, Brasil

Objetivos: Descrever o caso clínico de um paciente pediátrico com leucemia mieloide aguda, sem alterações fenotípicas características de síndrome de Down, e cariótipo com trissomia do cromossomo 21, mosaico. **Materiais e métodos:** Realizado revisão do prontuário do paciente índice. **Resultados:** Paciente feminina, 3 anos, previamente hígida, sem antecedentes perinatais, iniciou quadro de hepatoesplenomegalia, palidez e febre diária em agosto de 2018. Em hemograma foi identificado anemia e plaquetopenia, com necessidade transfusional. Avaliação medular na origem evidenciou intensa hipocelularidade, com 3% de blastos em mielograma, e biópsia de medula óssea (BMO) com fibrose grau 2 e agrupamentos de megacariócitos. Realizada nova BMO em novembro, com 100% de celularidade, porém com displasia dos 3 setores hematopoieticos e piora da fibrose, grau 3. Sob suspeita de síndrome mielodisplásica, foi encaminhada ao GCB-SMD-PED em Barretos (SP). Em nosso serviço, o mielograma mostrava-se hipocelular, com componente dilucional intenso e 7% de blastos indiferenciados. Na BMO hiperplasia do setor megacariocítico com displasia e distúrbio arquitetural, 25% de células CD117 positivas e fibrose grau 3. A imunofenotipagem mostrou 12% de blastos, positivos para CD7, CD42b, CD117, CD13, CD33, HLA-DR e CD56. Além disso, o cariótipo do sangue periférico resultou 47, XX, +21(4). Durante a investigação, a criança evoluiu com aumento de volume de região temporal direita e em exame de imagem foi evidenciada lesão expansiva com comprometimento de osso temporal direito e invasão de parênquima cerebral. Optado por ressecção e o anatomopatológico confirmou suspeita diagnóstica de sarcoma mieloide. Realizado pesquisa do gene GATA 1 em tecido tumoral cerebral, e em parceria com o Hospital da Criança de Brasília foi detectada a mutação. Uma vez confirmado o diagnóstico, instituiu-se tratamento com quimioterapia segundo protocolo específico, mas devido à persistência de doença residual mínima (DRM) positiva, optado por iniciar quimioterapia para pacientes com LMA, não Down. **Discussão:** Os pacientes com Síndrome de Down têm um risco aumentado de desenvolver neoplasias hematológicas. Entre essas, destaca-se a LMA relacionada à síndrome de Down, com idade de diagnóstico em geral inferior aos 4 anos de idade, achados morfológicos e imunofenotípicos característicos, e envolvimento da mutação do gene GATA1. A confirmação do diagnóstico de LMA relacionada à Síndrome de Down se tornou um desafio diante de uma paciente com cariótipo mosaico e com manifestações de doença extramedular atípica. O achado de GATA1 em tecido tumoral direcionou o tratamento para protocolos que contemplam esses pacientes com boa resposta à quimioterapia e melhor prognóstico quando comparado à LMA em pacientes não Down. A evolução desfavorável com manutenção de DRM positiva e o achado de invasão extramedular sugerem um perfil distinto de doença. É descrito a LMA no paciente com Síndrome de Down em crianças mais velhas, com mutação do gene GATA1 envolvida, porém com um comportamento agressivo e prognóstico semelhante aos outros pacientes. **Conclusão:** A LMA no paciente com Síndrome de Down é uma doença com características morfológicas e imunofenotípicas distintas e envolve a mutação do gene GATA1. A evolução desfavorável e o envolvimento de doença extramedular em um paciente mosaico para Down nos atentou para a possibilidade de uma doença mais agressiva e, assim, de prognóstico e tratamento distintos.

744 MOLECULAR MECHANISM ACCOUNTING FOR CRLF2 OVEREXPRESSION IN ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKAEMIA

Barbosa TC^a, Maciel ALT^a, Poubel CP^{a,b}, Boroni M^b, Mansur MB^a, Emerenciano M^a

^a Grupo de Estudo para Câncer Molecular, Divisão de Pesquisa Clínica, Centro de Pesquisa, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^b Laboratório de Bioinformática e Biologia Computacional, Centro de Pesquisa, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

CRLF2 overexpression (CRLF2 -over) has been associated with unfavourable prognosis in acute lymphoblastic leukaemia (ALL) cases. In B-cell ALL, the presence of CRLF2 rearrangements (CRLF2 -r) can explain half of the cases with this gene overexpression. Nonetheless, the mechanism accounting for the other 50% of cases lacking CRLF2 -r is still unknown. For T-ALL, specific NOTCH1 mutations were associated with CRLF2 -over; however, this is not fully elucidated. Recent discoveries have shown that somatically-acquired mutations in non-coding regulatory regions of the DNA can create new transcription factor binding sites (TFBS) leading to an aberrant overexpression of critical oncogenes (neomorphic super-enhancers) in human cancers (including ALL). In this scenario, we hypothesise that the occurrence of these neomorphic super-enhancer mutations might be a potential mechanism behind oncogene overexpression in ALL patients lacking other somatic abnormalities. Hence, our aim is to identify the mechanism responsible for CRLF2 -over in those cases. In the discovery phase, we included 15 B-ALL and 15 T-ALL cell lines from the CCLE database and characterised their molecular profile based on WGS and RNA-seq data. H3K27ac was used as a marker of active chromatin. ChIP-seq data of H3K27ac in LOUCY, ALL-SIL, PF-382, RPMI-8402, Jurkat, and normal thymus cells were downloaded from GEO. ChIP-seq raw reads were processed, and the MACS2 software was used to perform the peak calling analysis after alignment. Indels and/or mutations in cell lines were identified through a variant call on ChIP-seq data. Bioinformatic tools were used to functionally annotate the variants identified. WGS and RNA-seq data from B-ALL TARGET cohort were used to check if the findings observed in this discovery phase could also be true in the B-ALL scenario. Hg19 was used as a reference throughout. Ten of the cell lines evaluated (5 B-ALL and 5 T-ALL) presented CRLF2 -over; however, only T-ALL cell lines had H3K27ac marker available from GEO. Based on the differential peak analysis, we identified 22,988 potential peaks in active chromatin regions exclusively observed in CRLF2 -over cell lines, annotated neither in enhancer data bases, nor in normal thymus. By overlapping these peaks with the variants found in CRLF2 -over cell lines, we identified two SNPs located at chrX (rs12842060) and chr5 (rs33958168). The SNP rs12842060 significantly disrupts the TFBS AREB6.03 and KLF12.01 and creates new binding sites for TWIST.01 and TCFE2A.01. On the other hand, the rs33958168, which results in an insAC, disrupts ZNF771.01 and AML3.01 sites and creates new TFBS for AML1.02. Eighty percent of B-ALL cases included (111/126) lacked CRLF2 -r and were used to test the reproducibility of our initial findings. The variants rs12842060 and rs33958168 were identified in 73% and 66% of cases, respectively. Neither rs12842060, nor rs33958168 presented any correlation with CRLF2 expression in B-ALL cases without CRLF2 -r. Considering that these partial results are part of an ongoing investigation, our results revealed so far that other type of alterations, not only indels/mutations, can be the mechanism responsible for CRLF2 -over in B-ALL cases lacking CRLF2 -r. Of note, our validation cohort only includes patients at diagnosis, and we consider it extremely important to replicate these analyses in relapse samples. The discovery phase findings will be validated using patient's samples and T-ALL TARGET data.

745 NEM TODA DOR ÓSSEA É RECIDIVA: PERIOSTITE POR VORICONAZOL APÓS TCTH ALOGÊNICO PEDIÁTRICO

Matos MGAD, Gouveia RV, Ginani VC, Domingues LDS, Zamperlini G, Oliveira CMCZ, Breviglieri CNM, Marques JF, Pupim MPV, Seber A

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

O voriconazol é amplamente utilizado em pacientes imunossuprimidos para tratamento e profilaxia de infecções fúngicas invasivas pela sua excelente biodisponibilidade oral e penetração no sistema nervoso

central, além da boa cobertura para diversos agentes, em especial o *Aspergillus* sp. Os efeitos colaterais mais frequentemente associados ao seu uso são rash, náusea, vômito, cefaleia, hepato e neurotoxicidade. A periostite é um efeito colateral descrito pela primeira vez em 2009, que se resolve espontaneamente após a suspensão da medicação sem deixar sequelas. A hipótese é que este efeito colateral está associado às três moléculas de flúor que são liberadas após a metabolização hepática do voriconazol: o excesso de flúor estimula a atividade osteoblástica, levando à reação periosteal, como em casos de fluorose óssea. **Objetivos:** Alertar hematologistas pediátricos para a possibilidade de dor óssea associada ao uso prolongado de voriconazol sem recidiva da leucemia. **Material e métodos:** Descrição da história clínica de dois pacientes após TCTH alogênico, analisando aspectos clínicos, epidemiológicos, tratamento e evolução. **Relato de caso:** *Paciente 1* – sexo masculino, 2 anos, TCTH de sangue de cordão umbilical para tratamento de linfo-histiocitose hemofagocítica em uso de voriconazol há 2 meses como profilaxia secundária de aspergilose. História de intensa irritabilidade e suspeita de recidiva em sistema nervoso central. Evoluiu com edema nas mãos e, levantada a hipótese de periostite, raios X demonstrou reação periosteal importante. A fosfatase alcalina foi de 2189 (VR 142-335). Houve resolução da dor óssea 5 dias após a suspensão da medicação. *Paciente 2* – sexo masculino, 16 anos, 2º TCTH haploidentico para LMC em crise blástica bifenotípica. Em uso de voriconazol por 3 meses para profilaxia secundária, evoluiu com dor óssea em múltiplos ossos, que resolveu uma semana após suspensão do voriconazol, apesar da ausência de lesões radiológicas ou elevação de fosfatase alcalina. Mielograma descartou recidiva medular da leucemia. **Conclusão:** Pelo uso do voriconazol ser muito comum em imunossuprimidos, conhecer esse efeito colateral é muito importante. No contexto do TCTH, dores e lesões ósseas podem ser multifatoriais, mas incluir o uso do voriconazol no diagnóstico diferencial é importante, já que a simples suspensão da medicação leva à resolução dos sintomas e poupa o paciente e familiares da dor, dos procedimentos e estresse desnecessários.

746 NEOPLASIA DE CÉLULAS DENDRÍTICAS BLÁSTICAS PLASMOCITOIDE: RELATO DE CASO

Carvalho PMM, Alves EB, Albuquerque CCMEX, Araujo SM, Salina TD, Carvalho MDPSS

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

Introdução: A neoplasia de células dendríticas blásticas plasmocitoides é uma neoplasia hematodérmica rara, apresenta envolvimento cutâneo e frequente disseminação leucêmica. Costuma acometer homens com 60 anos de idade ou mais. Relatamos caso de menor com 15 anos de idade. **Caso:** Paciente R. S. S., indígena, natural de Beruri (AM), sexo feminino, 15 anos. Apresentava tumor na panturrilha direita, submetida à biópsia em outubro/15 na FCECON, com resultado do histopatológico de células pequenas redondas e azuis. Material encaminhado para imuno-histoquímica, laudo liberado como linfoma linfoblástico/leucemia linfoblástica aguda de imunofenotipagem Null, Calla negativo. Feito TC tórax que evidenciou nódulos pulmonares. Família evadiu com a menor para a tribo indígena antes do término do estadiamento e da liberação do resultado dos exames. Menor ficou sem acompanhamento durante 6 meses. Retornou para consulta na FCECON em 06/04/2016, grave, instável, taquidispneia leve, com diversos nódulos cutâneos e infiltração de pele. Foi internada na UTI e caso transferido para o HEMOAM devido diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda. Foi submetida a mielograma com imunofenotipagem, cariótipo e biópsia de medula óssea para estadiamento em 07/04/16. Iniciado quimioterapia conforme o Protocolo GBTLI 2009 LLA B AR devido à gravidade do quadro da menor. Morfologia do mielograma sugestivo de células de leucemia mieloide aguda. E a citometria marcou para células dendríticas. Solicitado ampliação do painel de imuno-histoquímica da biópsia do tumor da panturrilha direita para TCL-1, CD56, CD68, CD123 e CD4, sendo todos positivos. Revisão liberada em 15/04/16, com diagnóstico de neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas. Paciente seguiu tratamento quimioterápico apresentava melhora das lesões tegumentares, porém evoluiu com choque séptico, indo a óbito em 25/04/16. **Conclusão:** Pacientes com lesões tegumentares de evolução crônica devem sempre ser submetidos à biópsia da lesão e o painel de imuno-histoquímica amplia-

do mesmo quando não está inserido na faixa etária comum para neoplasia de células dendríticas blásticas plasmocitoides, porque assim não atrasaria tanto o diagnóstico da paciente e poderia melhorar o prognóstico, pois seria iniciado o tratamento adequado para o caso de maneira precoce.

747 OLHE PARA SEU PACIENTE COM LMMJ – ELE PODE TER UMA SÍNDROME GENÉTICA QUE CONTRAINDICA O TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA

Domingues LDS, Ginani VC, Gouveia RV, Zamperlini G, Oliveira CMCZ, Matos MGAD, Marques J, Santos FVB, Breviglieri CNM, Seber A

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

Introdução: A leucemia mielomonocítica (LMMJ) é uma doença hematopoiética clonal com características mieloproliferativas e displásicas. A LMMJ corresponde a 2-3% das leucemias infantis. Raramente acomete crianças maiores de 6 anos (8%). A LMMJ tem predomínio pelo sexo masculino (2:1). Aproximadamente 90% dos pacientes têm mutações somáticas ou germinativas dos genes PTPN11, KRAS, NRAS, CBL ou NF1 nas células leucêmicas. Estas aberrações genéticas são mutuamente exclusivas e ativam a via da proteína cinase RAS/ativada por mitógeno. O transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas (CTH) continua sendo a terapia de escolha para a maioria dos pacientes com LMMJ, curando mais de 50% dos casos. Como as crianças com mutações de CBL e algumas com mutações em NRAS podem ter resolução espontânea, a decisão de proceder ao transplante deve ser cuidadosamente ponderada. Pacientes com LMMJ em associação com a síndrome de Noonan (com mutação do PTPN11) cursam com remissão espontânea, entretanto pacientes com a mutação do PTPN11 que não possuem Noonan, podem evoluir a óbito se não transplantarem no primeiro ano de diagnóstico. A síndrome de Noonan possui características como hipertelorismo, retardo do crescimento, nariz em sela, maxilar estreito, mandíbula pequena, anormalidades cardíacas, estenose pulmonar e má formação do esqueleto, alguns pacientes podem ter fenótipo normal. **Objetivos:** Alertar o hematologista sobre a contraindicação do CTH em pacientes com síndrome de Noonan ao diagnóstico pela frequência de remissão espontânea. **Material e métodos:** Descrição de paciente com LMMJ e síndrome de Noonan acompanhado há 5 anos. **Relato de caso:** Menino de 5 meses, portador de LMMJ associado à síndrome de Noonan que ao exame apresentava hipertelorismo mamilar, bossa frontal, rash discreto micropapular, mamilos com distância maior que o habitual, esplenomegalia com baço na fossa ilíaca esquerda. Na análise laboratorial o paciente possuía hemoglobina fetal de 56%, leucocitose com presença de precursores mieloides, monocitose, anemia e plaquetopenia. O diagnóstico de Noonan foi inicialmente clínico e confirmado após 2 anos. O paciente foi avaliado para realização de transplante de medula óssea, que de acordo com os dados da literatura não foi realizado. Atualmente, a criança tem 5 anos de idade e mantém esplenomegalia com monocitose. **Conclusão:** A LMMJ em associação com a síndrome de Noonan cursam com remissão espontânea. É de extrema importância que o hematologista esteja alerta sobre a existência de LMMJ secundária a doenças genéticas, assim como a inscrição desses pacientes no Grupo Brasileiro de Mielodisplasias.

748 ÓXIDO NÍTRICO PLASMÁTICO E MEDULAR: IMPACTO DO TRATAMENTO E CORRELAÇÕES COM PARÂMETROS CLINICOPATOLÓGICOS NA LEUCEMIA LINFOCÍTICA AGUDA PEDIÁTRICA

Damo RT^{a,b}, Alves FM^{a,b}, Oliveira ST^{a,b}, Vassela ME^{a,b}, Bessani MP^{a,b}, Garbim MR^{a,b}, Broto GE^c, Nacke FRB^a, Trigo FC^c, Panis C^{a,b}

^a Laboratório de Biologia de Tumores, Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE), Francisco Beltrão, PR, Brasil

^b Liga Acadêmica de Oncologia Clínica e Cirúrgica e de Hematologia, Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE), Francisco Beltrão, PR, Brasil

^c Instituto do Câncer de Londrina, Londrina, PR, Brasil

Objetivo: Avaliar os níveis de óxido nítrico (NO) plasmáticos e medulares em pacientes portadores de leucemia linfocítica aguda B pediá-

trica (LLA-B) ao longo do tratamento quimioterápico. **Materiais e métodos:** Para realização do trabalho, analisou-se os níveis de NO plasmáticos e medulares de 16 pacientes portadores de leucemia linfocítica aguda B pediátrica (LLA-B) ao longo do tratamento quimioterápico na fase de indução (D0, D15, D22 e D29). Os níveis de NO foram medidos pela técnica do cádmio-cobre-reagente de Griess em espectrofotometria. **Resultados:** Os resultados mostram que os níveis de NO em D0 e D15 não variaram significativamente entre sangue e medula. Observou-se que em D28 os níveis de óxido nítrico na medula de pacientes que foram a óbito estavam significativamente maiores que nos pacientes que permaneceram vivos ($p < 0,001$). Além disso, em D28, pacientes categorizados como pacientes de baixo risco apresentaram níveis elevados de NO na medula óssea em comparação aos de alto risco ($p = 0,0084$). **Discussão:** Nos outros tipos de cânceres o NO tem sido associado ao pior prognóstico, por permitir o processo de neovascularização, metástase e também por favorecer o aporte de sangue para o tumor. Entretanto, pouco se sabe sobre o seu papel na leucemia, especialmente na LLA-B. Os resultados do presente estudo sugerem que o aumento do NO nos pacientes com LLA-B não varia ao longo do tratamento, e que não há variações importantes quando se compara sangue e medula óssea ao longo da quimioterapia. O principal achado deste trabalho mostra que o NO medular pode estar associado ao desfecho óbito, que possivelmente se correlacione com os parâmetros utilizados para categorizar o risco dos pacientes. **Conclusão:** Os níveis mais elevados de NO medulares em pacientes com LLA-B infantil podem estar associados a um pior desfecho clínico.

749 PANCITOPENIA AUTOIMUNE EM PRÉ-ESCOLAR: RELATO DE CASO

Matias JAG^a, Nunes JC^b, Gomes LN^c, Souto CAG^a, Gomes BN^b, Aragão RMC^b, Almeida RW^a, Nunes MDG^c, Braga RGN^c, Aragão CRMC^d

^a Complexo de Pediatria Arlinda Marques, João Pessoa, PB, Brasil

^b Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa, PB, Brasil

^c Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba, João Pessoa, PB, Brasil

^d Faculdade Santa Maria, Cajazeiras, PB, Brasil

Objetivos: Relatar um caso de pancitopenia autoimune em um paciente de 3 anos de idade. **Material e métodos:** Estudo de caso do tipo observacional descritivo, feito a partir da análise do segmento clínico do paciente e de exames laboratoriais e de imagem, documentados em seu prontuário. **Resultados:** Pré-escolar masculino, 3 anos, pardo, foi levado ao serviço de pronto atendimento com quadro de palidez, prostração e diminuição do apetite há 5 dias. Na anamnese, constatou-se episódio de febre 10 dias antes do quadro, sem outras queixas. Ao exame, a criança apresentava estado geral comprometido, palidez acentuada, icterícia, ausculta cardiopulmonar sem anormalidades, abdômen globoso, com hepatoesplenomegalia palpável. Realizou hemograma, que evidenciou: eritrócitos 1,8 milhões/mm³; hemoglobina 4,7 g/dL; hematócrito 14%; leucócitos totais 2.300/mm³, com 18% de segmentados (414/mm³) e 72% de linfócitos típicos (1.656/mm³); plaquetas – 58 mil/mm³; reticulócitos 8%; albumina 4,28 g/dL; globulina 2,58 g/dL; bilirrubinas totais 2,14 mg/dL; bilirrubina indireta 1,49 mg/dL; DHL 1.160 U/L; eletroforese de hemoglobina com 97,2% de hemoglobina A1, 2,8% de hemoglobina A2. Dosagem de G6PD 19.80 UL/g de hemoglobina. Teste de antiglobulina direto (TAD) positivo. O mielograma demonstrou hiperplasia do setor eritroide, setor mielóide com todos os elementos maturativos preservados, plaquetogênese preservada e menos de 5% de blastos. A ultrassonografia abdominal com hepatoesplenomegalia homogênea e presença de linfonodos aumentados em número e dimensões na raiz do mesentério, medindo até 2,9 × 1,4 cm. Iniciada pulsoterapia com metilprednisolona acompanhada de imunoglobulina humana, seguida por prednisona oral e manteve-se estável hemodinamicamente, sem novas intercorrências. Paciente apresentou boa evolução clínica, associada à melhora laboratorial, sendo mantido o tratamento oral com prednisona e ácido fólico e seguimento ambulatorial. **Discussão:** O presente caso destaca-se pela presença de uma reação autoimune intensa, capaz de afetar as três séries sanguíneas ao mesmo tempo e gerar uma hemólise de grandes proporções. A presença de neutropenia autoimune em concomitância com a síndrome de Evans (anemia e plaquetopenia autoimune) é um evento raro. Mathew et al., em um estudo retros-

pectivo realizado nos Estados Unidos e Canadá, analisaram 42 pacientes com síndrome de Evans e detectaram a presença de pancitopenia autoimune em apenas 6 deles (14,2%). O estudo de coorte retrospectivo realizado por Michel et al. também encontrou uma proporção semelhante (14,7%) de casos de pancitopenia autoimune entre a amostra analisada (68 pacientes admitidos em 2005 com quadro de AHA1). **Conclusão:** Através do caso relatado e com base na literatura consultada, concluímos que a síndrome de Evans associada à neutropenia autoimune é um evento raro na faixa etária pediátrica, mas que requer uma atenção especial, uma vez que o acometimento das três séries sanguíneas pode chegar a níveis severos, acarretando em risco emergencial à vida do paciente e necessitando de uma intervenção imediata. Há poucos casos de pancitopenia autoimune descritos na literatura, o que realça a necessidade de serem realizadas mais pesquisas para aumentar a base de dados disponível sobre essa condição clínica, seus marcadores epidemiológicos e a evolução de acordo com a terapêutica específica.

750 PANCITOPENIA POR DEFICIÊNCIA DE VITAMINA B12 EM LACTENTE ALIMENTADO COM ALEITAMENTO MATERNO EXCLUSIVO: RELATO DE CASO

Santos ALMBE, Magalhães VM

Hospital Márcio Cunha, Ipatinga, MG, Brasil

Objetivo: O presente estudo tem por objetivo, através do relato de caso de um lactente com manifestações hematológicas graves por deficiência de vitamina B12, realizar revisão bibliográfica acerca da literatura médica existente, dando ênfase à importância da deficiência de vitamina B12 no diagnóstico diferencial de anemias e outros acometimentos hematológicos em lactentes. **Métodos:** Através da revisão do prontuário eletrônico da paciente, foram obtidos dados de evoluções médicas e exames realizados. Assim, a partir dos dados coletados, foi feita uma revisão bibliográfica via PubMed acerca da doença, utilizando como descritores: vitamina B12; deficiência de vitamina B12; lactentes; e pancitopenia. **Resultados:** Lactente de 4 meses, sexo feminino, em aleitamento materno exclusivo, apresentava palidez sem outros sintomas. Durante a investigação, não foi constatado hepatomegalia, esplenomegalia e/ou alterações neurológicas. O hemograma evidenciou hemoglobina de 4,4 mg/dL, hematócrito de 11,5%, leucopenia (4.230/mm³), neutropenia (846/mm³) e plaquetopenia de 57 mil. Os reticulócitos, a cinética do ferro e eletroforese de hemoglobinas se encontravam dentro da normalidade. O Coombs direto estava negativo, a haptoglobina consumida e a dosagem de desidrogenase láctica foi de 2.237 u/L. A dosagem de vitamina B12 teve valor menor que 83 pg/mL (valor de referência entre 187 a 883 pg/mL) e o ácido fólico dentro da normalidade. Como a criança alimentava-se exclusivamente de leite materno, foi realizada dosagem materna que evidenciou hipovitaminose de B12 com ácido fólico normal. O manejo da anemia da criança foi inicialmente realizado com transfusão de hemácias e, após, foi iniciada reposição de vitamina B12. A criança manteve-se assintomática durante o tratamento e na segunda semana já apresentava melhora completa da pancitopenia. **Discussão:** A vitamina B12 não é produzida pelos seres humanos, sendo somente obtida através da ingestão de alimentos de origem animal. A hipovitaminose resulta em comprometimento da síntese de DNA, trazendo prejuízo para a divisão celular nos tecidos de multiplicação rápida, como a medula óssea e trato digestivo, gerando sintomas hematológicos, mucocutâneos, neurológicos e gastrointestinais. A deficiência é uma condição rara na infância, porém, quando acomete, lactentes as manifestações podem ser inespecíficas, como recusa alimentar, regurgitações, irritabilidade, hiporexia e atraso do desenvolvimento. Em lactentes que se alimentam exclusivamente de leite materno, a deficiência está estritamente relacionada à deficiência materna, devendo ser abordada também a saúde materna na consulta pediátrica. **Conclusão:** Os sinais de deficiência de vitamina B12 em lactentes são geralmente inespecíficos e por isso exigem alto grau de suspeição diagnóstica. O relato de caso é importante para alertar sobre a necessidade de incluir a hipovitaminose de B12 no diagnóstico diferencial em casos de manifestações neurológicas e hematológicas em lactentes. Realizando o tratamento adequado, sequelas neurológicas permanentes podem ser evitadas.

751 PERFIL BACTERIOLÓGICO E MULTIRRESISTÊNCIA AOS ANTIMICROBIANOS NAS INFECÇÕES EM CRIANÇAS COM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA ATENDIDAS EM UM SERVIÇO DE REFERÊNCIA NO PERÍODO DE 2009 A 2017

Spinelli HR^a, Lima GBV^a, Cordeiro IM^a, Mello MJG^b, Lins MM^b

^a Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS), Recife, PE, Brasil

^b Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), Recife, PE, Brasil

Objetivos: Identificar o perfil bacteriológico e a multirresistência aos antimicrobianos nas infecções em crianças com leucemia mieloide aguda (LMA) atendidas em um serviço de referência no período de 2009 a 2017. **Método:** Estudo transversal envolvendo pacientes menores de 18 anos com LMA, exceto LMA-M3. O perfil bacteriológico foi avaliado através de hemoculturas de sangue periférico, transcateter e urocultura. **Resultados:** O estudo envolveu 83 pacientes, sendo 49 (59%) do sexo masculino. A média de idade do grupo foi $6,6 \pm 5,4$. Foram coletadas 351 culturas de sangue periférico, sendo 80 (22,8%) positivas para bactérias. Dessas, 26 (32,5%) eram gram-positivas e 54 (67,5%), gram-negativas. Do sangue transcateter foram coletados 209 culturas, 52 (24,9%) positivas para bactérias, sendo 24 (46,2%) gram-positivas e 28 (53,8%) gram-negativas. Foram colhidas 234 uroculturas, 2 (0,9%) positivas para bactérias, sendo as 2 (100%) gram-negativas. Das bactérias gram-positivas encontradas, a mais prevalente foi *Staphylococcus coagulase negativo* (39/50). As bactérias gram-negativas mais prevalentes foram *Klebsiella pneumoniae* (36/84) e *Escherichia coli* (28/84). Quanto ao perfil de resistência bacteriana, 25/30 (83,3%) amostras de *Klebsiella pneumoniae* foram sensíveis a ampicilina, 23/30 (76,7%) a meropenem e 5/30 (16,7%) a ciprofloxacino. Nas amostras de *Escherichia coli*, 16/16 (100%) foram sensíveis a meropenem e ampicilina e 2/16 (12,5%) a ciprofloxacino. Dos gram-positivos, 26/26 (100%) amostras do grupo *Staphylococcus coagulase negativo* eram sensíveis a linezolida, 24/25 (96,0%) a vancomicina e 2/26 (7,7%) a oxacilina. **Discussão:** Em relação ao perfil bacteriológico, nas espécies avaliadas, as infecções bacterianas causadas por gram-negativos foram as mais prevalentes, sendo a *Klebsiella pneumoniae* a de maior proporção, diferente do que é visto na literatura, onde há predomínio das gram-positivas. Das bactérias gram-positivas, houve prevalência de *Staphylococcus coagulase negativo*, o que está em concordância com estudos analisados. Em relação ao perfil das gram-negativas, tanto a *Klebsiella pneumoniae* quanto a *Escherichia coli* possuíram uma sensibilidade bastante reduzida ao ciprofloxacino, o que pode ser justificado pelo uso comum do antibiótico no serviço. *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenêmicos (KPC) foi evidenciada em 7/30 amostras. Não houve redução de sensibilidade importante aos outros medicamentos para essas duas bactérias. Analisando as bactérias gram-positivas, verificou-se que o grupo *Staphylococcus coagulase negativo* apresentou significativa redução da sensibilidade para oxacilina, porém ainda mantendo níveis excelentes de sensibilidade a vancomicina e linezolida. **Conclusão:** Apesar dos avanços, o combate às infecções em pacientes com LMA ainda é um grande desafio, sendo necessário investir em infraestrutura e suporte no atendimento a essas crianças, objetivando a redução das infecções e da resistência bacteriana, principalmente durante a indução do tratamento.

752 PERFIL CLÍNICO E EPIDEMIOLÓGICO DE CRIANÇAS PORTADORAS DE ANEMIA FALCIFORME ACOMETIDAS PELA SÍNDROME DE MOYAMOYA EM UM AMBULATÓRIO DE REFERÊNCIA EM SALVADOR-BA

Matos RCA, Neves MAML, Lyra IM

Universidade Salvador (UNIFACS), Salvador, BA, Brasil

Objetivos: Avaliar o perfil clínico e epidemiológico de crianças portadoras de anemia falciforme acometidas pela síndrome de Moyamoya. **Material e métodos:** Estudo observacional retrospectivo descritivo com análise de prontuários da HEMOBA – Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Estado da Bahia. Foram incluídos indivíduos entre 2 e 18 anos de idade portadores de anemia falciforme (AF) e analisados os resultados de angiorressonância cerebral realizados em centros com certificação. **Resultados:** 131 pacientes, 64 F (48,9%) e 67 M (51,1%), com média de idade $12,7 \text{ anos} \pm 3,73$. No total, 17 (13%) pacientes obtiveram o diagnóstico de síndrome de Moyamoya, oito mulheres (47%) e nove homens (53%). Um total de 27 (20,6%) pacientes apresentaram, em al-

gum momento, ao menos um acidente vascular encefálico (AVE). A média de idade, em anos, do primeiro episódio de AVE nos portadores da síndrome de Moyamoya foi de $6,5 \pm 4,3$; já entre os não portadores da síndrome, $9,6 \pm 5,3$ anos. O exame de Doppler transcraniano (DTC) foi realizado em 74,8% dos pacientes estudados; estes foram divididos em quatro grupos, de acordo com os valores encontrados: normal, baixo, condicional e alterado. Entre os pacientes com Moyamoya que realizaram o exame, 50% foram classificados como DTC normal, 12,5% como condicional e 37,5% como alterado. **Discussão:** A síndrome de Moyamoya ocorreu em 13% da população estudada, havendo um predomínio discreto do sexo masculino e da faixa etária de 2 a 10 anos, especialmente em pré-escolares. Foram encontradas disparidades expressivas no que se refere à presença de AVE entre os pacientes acometidos pela síndrome de Moyamoya e entre os não acometidos: 82,4% comparado a 11,4%, respectivamente. No subgrupo sem a síndrome de Moyamoya, a idade média do primeiro AVE foi 9,6 anos; já no subgrupo dos portadores de Moyamoya, a idade média do primeiro AVE foi 6,5 anos; presumivelmente pelo fato de esta população estar sob maior risco, tanto pela doença de base (AF) como pela própria síndrome. O DTC é utilizado na identificação de crianças com risco para desenvolvimento de AVE. 60% dos pacientes foram categorizados como DTC normal, e este padrão foi mantido no subgrupo com Moyamoya e no subgrupo com AVE. A categoria de DTC condicional foi a segunda mais frequente, exceto no subgrupo de Moyamoya, cuja categoria de DTC alterado prevaleceu em segundo lugar. **Conclusão:** A frequência encontrada da síndrome de Moyamoya na população estudada foi superior à descrita na literatura, que sugere incidência de 7 a 11% de todas as doenças cerebrovasculares em crianças com AF. A frequência de AVE foi consideravelmente superior nos pacientes com Moyamoya, e a idade do primeiro episódio foi inferior à do subgrupo sem a síndrome, conferindo um maior risco aos pacientes com ambas as condições. Por conseguinte, o estudo da síndrome de Moyamoya deve ser implementado tanto pela sua relação com a anemia falciforme quanto pelas suas consequências graves passíveis de ocorrer. A realização de, ao menos, um exame de angiorressonância magnética cerebral basal na população pediátrica falciforme é essencial para complementação do Doppler transcraniano.

753 PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DA TROMBOCITOPENIA IMUNE PRIMÁRIA

Vilela TS, Angel A, Braga PM, Carrasco GB, Braga JAP

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

Introdução: A trombocitopenia imune primária (PTI) é a principal causa de plaquetopenia na infância, tem fisiopatologia heterogênea e clínica variável. **Objetivos:** Avaliar o perfil de uma população com PTI desde a entrada no pronto atendimento, até o tratamento proposto e o seguimento ambulatorial em um serviço de atenção terciária. **Método:** Estudo retrospectivo que avaliou por três anos os pacientes com diagnóstico de PTI atendidos no pronto atendimento de um hospital de atenção terciária. Foram selecionados os prontuários de pacientes classificados na alta com o código internacional de doenças (CID 10) referentes aos diagnósticos D69.3 (púrpura trombocitopênica idiopática) e derivações (D69.4: outra trombocitopenia primária; D69.6: trombocitopenia não especificada). Foram excluídos pacientes com diagnósticos distintos e com ausência de dados ao encaminhamento. **Resultados:** Quanto à população: Foram 3.558 internações, sendo 34 por trombocitopenia (0,95%), com 20 pacientes com PTI (95,2%) e um com trombocitopenia de Glanzmann. Quanto ao gênero, 7 meninas (35%) e 13 meninos (65%). A média de idade ao diagnóstico ficou em $6,13 \pm 3,91$ anos, menor entre os meninos, com $5,17 \pm 3,59$ anos, e para as meninas, $8,88 \pm 5,11$ anos. De sintomas ou queixas ao diagnóstico, 7 eram assintomáticos, 2 sem informações e 11 apresentavam queixas. Quanto ao tratamento: Das 34 internações foram 3 exclusões, 26 pacientes (83,8%) tratados com imunoglobulina intravenosa (IGIV) e 5 pacientes (16,1%) com corticosteróide intravenoso (CEIV). A resposta média de aumento da plaquetopenia foi de $10.806 \text{ células/mm}^3$ para $82.633 \text{ células/mm}^3$ após 48 horas. Um paciente com 6 internações no período recebeu indicação de esplenectomia, até então não realizada. Quanto ao seguimento: Dos 20 pacientes, 15 (75%) foram encaminhados ao ambulatório, 2 (10%), evasões 2 (10%) transferências e 1 (5%) óbito por sangramento de SNC (paciente com lúpus eritematoso sistêmico). Desses 15 pacientes, 5 (33,3%)

tiveram recorrência e foram internados pelo menos mais uma vez. Foram classificados como PTI aguda 6 (40%) pacientes, com média de plaquetas no retorno de 151.666 células/mm³; 3 (20%) pacientes como PTI persistente com média de plaquetas no 3º mês de 80.333 células/mm³; 5 (33,3%) como PTI crônica, com média de contagem de plaquetas de 24 mil céls/mm³ no 12º mês após o diagnóstico. Um paciente (6,6%) recebeu diagnóstico de síndrome de Evans; 2 (13,3%) pacientes receberam diagnóstico de doença reumatológica durante período de seguimento. **Discussão:** A PTI na infância tem frequência maior em meninos e a maioria se apresenta entre 1-9 anos, achados também presentes em nosso estudo. No seguimento ambulatorial, a remissão em 64,3% dos pacientes foi inferior aos 80% descritos em vários estudos, provavelmente por apresentarem uma doença de base. **Conclusão:** O perfil epidemiológico de crianças hospitalizadas com PTI foi semelhante à literatura, ressaltando-se a importância da investigação de patologias de base nos pacientes com PTI crônica.

754 PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DO CÂNCER INFANTOJUVENIL EM SERVIÇO DE ONCOLOGIA PEDIÁTRICA DO NORDESTE BRASILEIRO

Santos LA^a, Sobreira LSL^{b,c}, Rodrigues SO^{b,c}, Farias EG^{b,c}, Aleluia MM^b, Fonseca TCC^{a,b,c}

^a Grupo de Apoio a Crianças com Câncer (GACC), Hospital Manoel Novaes, Itabuna, BA, Brasil

^b Universidade Estadual de Santa Cruz (UESC), Ilhéus, BA, Brasil

^c Núcleo de Estudos em Oncologia Pediátrica de Itabuna, Itabuna, BA, Brasil

Este trabalho objetiva analisar os diagnósticos obtidos no ano de 2018 em uma unidade de oncologia infantil, bem como estabelecer dados comparativos com o perfil epidemiológico do país. Foi realizado estudo prospectivo através de análise de dados dos prontuários do ano de 2018. Os pacientes foram alocados em subgrupos de acordo com o diagnóstico clínico, laboratorial, de biópsia e imunofenotípico. Foram registrados 50 novos casos de câncer nesta unidade em 2018, sendo que, desses, 12,22% correspondem a leucemias; 10,19% correspondem a neuroblastomas; e 8,15% equivalem a tumores do sistema nervoso central; estando os linfomas ocupando apenas 2,4% dos diagnósticos deste ano. As neoplasias pediátricas correspondem atualmente a cerca de 2-3% de todos os tumores malignos registrados no Brasil. Estudos do Instituto Nacional de Câncer (INCA) afirmam que, dos 12.600 casos novos registrados em 2016, as leucemias estão em primeiro lugar em termo de prevalência, seguidas pelos tumores do sistema nervoso central e posteriormente pelos linfomas. Traçar o perfil epidemiológico de uma determinada população é imprescindível para a tomada de decisões terapêuticas, bem como para a atuação mais resolutiva no diagnóstico precoce do câncer infantojuvenil. O perfil epidemiológico da população assistida pelo serviço de referência no Nordeste do Brasil é discrepante da literatura nacional e internacional. Há necessidade de ampliar este estudo para evidenciar a consistência das informações e buscar possíveis fatores causais.

755 PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES PEDIÁTRICOS COM DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA ATENDIDOS EM CENTRO DE REFERÊNCIA NA AMAZÔNIA OCIDENTAL- RONDÔNIA

Linhares D, Tavares FCS, Ton ET, Marques GDM, Yaluzan RCM, Ton JT

Faculdades Integradas Aparício Carvalho (FIMCA), Porto Velho, RO, Brasil

Objetivos: Caracterizar o perfil epidemiológico dos pacientes portadores de leucemia entre 1 e 17 anos de idade que receberam terapêutica no Hospital de Base Dr. Ary Pinheiro, em Porto Velho (Rondônia), entre os anos de 2013 e 2017. **Material e métodos:** Estudo retrospectivo, com análise de prontuários após aprovação do CEP, dos pacientes com diagnóstico de leucemia admitidos no Hospital de Base Dr. Ary Pinheiro no período de 5 anos. Para as análises estatísticas foi utilizado o programa SPSS® versão 24.0. **Resultados:** Foram incluídos 40 pacientes no estudo, 52,5% (21) procedentes de cidades do interior de Rondônia, Amazonas, Acre e Bolívia e 47,5% (19) provenientes de Porto Velho. Houve um predomínio do sexo masculino, com 62,5% (25/40) dos casos, contra 37,5% (15/40) do sexo feminino (1,7:1). A média da idade geral ao diagnóstico foi de 6,2 anos, com desvio padrão (DP) de 4,4

anos. Em relação ao sexo, a idade média para o masculino foi de 5,6 anos, com DP de 4 anos, enquanto para o feminino foi de 7,3 anos, com DP de 5,1 anos. Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre a média de idade dos pacientes dos dois sexos ($p = 0,23$). Em relação à etnia, em 34 (85%) prontuários não havia identificação, 3 pardos (7,5%), 2 amarelos (5%) e 1 branco (2,5%). Febre e linfadenomegalia tiveram 27,5% e 17,5% de prevalência, respectivamente, sendo o sintoma e sinal mais prevalentes. No período analisado, a maior incidência foi de leucemia linfocítica aguda 35 (87,5%), seguida por leucemia mieloide aguda 3 (7,5%) e 2 (5%) identificados apenas como leucemia linfocítica. Quando os casos de leucemia foram distribuídos por ano do diagnóstico, observou-se média de 8 casos por ano, variando de 4 no ano de 2013 a 15 em 2016. Somente 4 (10%) dos pacientes foram transferidos para outros serviços. Seis pacientes (15%) evoluíram para óbito, sendo 3 do sexo masculino e 3 do feminino, com média de 9 anos de idade. **Discussão:** A prevalência de pacientes que não são procedentes de Porto Velho e recebem terapêutica para leucemia na capital de Rondônia é alta. Dessa forma, Porto Velho oferece tratamentos de custo elevado à população. A distribuição de casos no estudo apontou a leucemia linfocítica aguda com o maior número de casos 35/40 (87,5%), dado que é observado em outras literaturas disponíveis. A pesquisa possui limitações, pois por ser um estudo retrospectivo com análise de prontuários, muitos dados, como etnia e melhor caracterização do subtipo histológico da leucemia, não estavam registrados. **Conclusão:** No Brasil, os estudos epidemiológicos sobre o câncer pediátrico são raros. Desse modo, mais estudos para melhor caracterização epidemiológica dessa população devem ser realizados.

756 PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS TRANSPLANTES DE MEDULA ÓSSEA PARA PACIENTES PEDIÁTRICOS EM UM ÚNICO CENTRO: 22 ANOS DE ATIVIDADES

Miyoshi SKB^a, Fernandes VHS^a, Simioni AJ^b, Moreira LBP^b, Souza MP^b

^a Universidade de Araraquara (UNIARA), Araraquara, SP, Brasil

^b Hospital Amaral Carvalho, Jaú, SP, Brasil

Objetivo: Descrever o perfil epidemiológico de pacientes pediátricos que realizaram transplante de medula óssea (TMO) no Hospital Amaral Carvalho, em Jaú (SP), no período de agosto de 1996 a dezembro de 2018. Descrever as diferentes modalidades de transplantes e resultados globais de sobrevida e ocorrência da doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH). **Materiais e métodos:** O estudo realizado no Hospital Amaral Carvalho, em Jaú (SP), através da análise de prontuário de pacientes menores de 18 anos que receberam transplante de medula óssea, no período de agosto de 1996 a dezembro de 2018. Foram incluídos no estudo todos os pacientes menores de 18 anos que receberam transplante de medula óssea, no período citado. **Resultados:** No período de agosto de 1996 a dezembro de 2018 foram realizados 614 transplantes, sendo que 549 alogênicos (89,4%), dos quais 277 (45,1%) foram utilizados doadores aparentados, 225 (36,6%) não aparentado e 43 (7%) foram doadores haploidenticos. Os transplantes autólogos foram 65 (10,6%) e os singênicos, de 4 (0,6%). O número médio de células infundidas foi de 5,52 (0,9-25,7). Entre os transplantes, a principal fonte de financiamento foi Sistema Único de Saúde, respondendo por 90% dos procedimentos. A idade mediana foi 10 ± 4,77 anos, com predomínio do sexo masculino (63,2% pacientes e 60,4% doadores). Em relação aos estados brasileiros, 33,5% eram procedentes do estado de São Paulo, seguido pelo Ceará (12,5%) e depois pelo Amazonas (9,77%) e os 44% restantes de 21 diferentes estados brasileiros. Não foram referenciados doentes do Acre e Mato Grosso. Com relação à fonte das células, 74,1% ($n = 407$) foram células provenientes da medula óssea; 13,3% ($n = 73$) provenientes do sangue periférico e 12,6% ($n = 69$) de cordão umbilical. Das indicações ao TMO, entre os transplantes alogênicos, a principal foi leucemia linfocítica aguda, seguida de leucemia mieloide aguda e aplasia de medula óssea. Outras patologias, como linfoma Hodgkin e não Hodgkin, foram tratadas com o transplante do tipo autólogo. Com relação à incidência de DECH, este estudo apresentou 26% de DECH aguda e 19% correspondentes à DECH crônica. Da DECH crônica, 74,5% acometeram a boca, seguida da pele (47,8%), fígado (32,5%), olhos (28,4%), trato gastrointestinal (16,2%), pulmão (12,6%), trato genitourinário (7,7%) e articulações e fascia (1,5%). A curva de sobrevida global pós-TMO mostrou que os transplantes do tipo autólogo tiveram sobrevida global de 64% em 6 anos ($n = 65$), uma probabilidade de sobrevida maior que a dos transplantes alogênicos, cuja sobrevida foi de 48% em 6 anos ($n = 495$).

A sobrevida global de todo o grupo foi de 50%, em 6 anos. Quando analisado separadamente, a sobrevida global pós-TMO do tipo autólogo foi de 64% em 6 anos, mas em relação ao tipo autólogo foi inferior, de 48% em 6 anos. **Discussão e conclusão:** Os dados descrevem a atividade desenvolvida em um serviço de transplante ligado ao Sistema Único de Saúde e que presta serviços a todos estados brasileiros. Entre os transplantados pediátricos, no período analisado, foram atendidos 614 pacientes em um amplo espectro de patologias e nas diferentes modalidades de transplantes. A análise de ocorrência de DECH é comparável à descrita pelos registros internacionais de transplante, assim como as curvas globais de sobrevida. A análise global dos dados demonstra a contribuição do centro nas atividades em transplantes pelo sistema público de saúde.

757 PERFIL GLOBAL DE METILAÇÃO EM SÍNDROME MIELODISPLÁSICA PEDIÁTRICA E SUA ASSOCIAÇÃO COM CARIÓTIPOS E EVOLUÇÃO DA DOENÇA

Lovatel VL^{a,b}, Tavares RC^a, Costa ES^c, Fernandez CS^d, Abdelhay E^{a,b}, Lima SCS^{b,e}, Fernandez TS^{a,b}

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

^b Programa de Pós-Graduação em Oncologia (PPGO), Instituto Nacional de Câncer (INCA), 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 Instituto de Matemática e Estatística, Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ, Brasil

^e Laboratório de Carcinogênese Molecular (CPQ), Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Objetivos: A síndrome mielodisplásica (SMD) compreende um grupo heterogêneo de doenças clonais de células-tronco hematopoéticas com um risco aumentado de evolução para leucemia mieloide aguda (LMA). Devido à heterogeneidade e raridade da SMD pediátrica, pouco se sabe sobre sua patogênese molecular. Tem sido demonstrado que a hipometilação global desempenha um papel crucial na instabilidade genômica/cromossômica, levando à progressão de vários tumores sólidos. O objetivo deste estudo foi analisar a metilação global de LINE-1 em pacientes pediátricos com SMD e sua associação com subtipos, citogenética e evolução da doença. **Material e métodos:** Analisamos 71 pacientes pediátricos com SMD primária, sendo 46 (65%) classificados como citopenia refratária da infância (CRI), e 25 (35%) como anemia refratária com excesso de blastos (AREB/AREB-t). Utilizamos como controle 10 doadores pediátricos saudáveis. A análise citogenética foi realizada por bandeamento GTG e FISH. O perfil global de metilação foi estudado através das sequências LINE-1 por pirosequenciamento. **Resultados:** Pacientes pediátricos apresentaram hipometilação global em 97% dos casos. A hipometilação global esteve presente desde o estágio inicial (CRI), até os estágios mais avançados (AREB/AREB-t) em relação aos doadores ($p < 0,01$), ($p < 0,005$), respectivamente. Pacientes com cariótipos anormais apresentaram maior porcentagem de hipometilação global quando comparado com os doadores ($p < 0,004$), principalmente com cariótipos complexos ($p < 0,007$). A evolução da doença foi observada em 35% dos pacientes. Observamos uma forte associação entre a hipometilação das sequências LINE-1 em pacientes que apresentaram evolução para LMA ($p < 0,003$). **Discussão:** As sequências LINE-1 são os elementos repetitivos mais abundantes no genoma (representando 17% de sua totalidade) e em indivíduos saudáveis encontram-se fortemente metiladas. Em nosso estudo, descrevemos pela primeira vez o perfil de metilação em LINE-1 em SMD pediátrica. Observamos uma hipometilação nos pacientes em relação aos doadores, mesmo em pacientes com estágio inicial (CRI), com cariótipo normal e que não apresentam evolução. Contudo, essa diminuição foi mais expressiva em relação aos doadores quando comparamos os pacientes com AREB/AREB-t, cariótipo anormal e os pacientes que apresentaram evolução para LMA. A hipometilação em LINE-1 permite sua retrotransposição, que pode resultar na expressão gênica aberrante e na instabilidade genômica observada na SMD pediátrica, assim como descrito em outras neoplasias. No entanto, alguns estudos em pacientes adultos com SMD mostraram uma hipermetilação em LINE-1 associada a um pior prognóstico. Essa aparente discrepância pode ter ocorrido devido à diferença na faixa etária dos pacientes, uma vez que a SMD pediátrica apresenta uma etiopatologia distinta da SMD em adultos. A

hipometilação global possui um papel crucial na instabilidade genômica/cromossômica, levando ao desenvolvimento e progressão de vários tipos de câncer. **Conclusões:** Estes resultados sugerem que a hipometilação global pode contribuir para a instabilidade genômica/cromossômica durante o desenvolvimento e progressão da SMD para a LMA.

758 PERFIL NUTRICIONAL DOS PACIENTES COM LLA ANTES E APÓS INDUÇÃO QUIMIOTERÁPICA COM IC BFM 2009: ESTAMOS ATENTOS AO RISCO NUTRICIONAL?

Marçon CF, Faria BO, Garófalo A, Santos NS, Sousa AVL

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

Objetivos: LLA é paradigma de sucesso terapêutico, porém, com risco de morbidade associada ao estado nutricional, pelo uso de corticoide e depleção proteica pela Peg-asparaginase. A obesidade é reconhecida pelo aumento em 35% do risco de mortalidade e a desnutrição associada à toxicidade relacionada à terapia e maior risco infeccioso. Delineamos o perfil nutricional pré e após a indução. **Material e métodos:** Estudo de coorte retrospectiva de pacientes, até 18 anos de idade, com LLA, de janeiro a outubro de 2018, tratados com Protocolo IC-BFM 2009, cujas variáveis analisadas foram gênero, idade, grupo de risco, dados antropométricos (peso, estatura, prega cutânea triptical (PCT), circunferência braquial (CB) e área muscular do braço (AMB) ao início e término da indução. Utilizou-se o teste de Wilcoxon para a diferença na evolução das variáveis, teste qui-quadrado na análise da distribuição do estado nutricional nos dois tempos e correlação de Spearman entre os indicadores. **Resultados:** 26 pacientes ($n = 46$) com avaliação nutricional ao início e ao término da indução foram estudados; 10 pacientes (38,5%) do sexo masculino, 58% de risco intermediário. A idade média foi 7,1 anos ($DP \pm 4,5$). Em 10 pacientes (38%), havia relato de média de $-1,4\%$ ($DP \pm 8,3$) de perda de peso prévio ao diagnóstico. Na avaliação do z-score IMC/I inicial, 8% eram desnutridos, 73% eutróficos e 19% com excesso de peso, e na avaliação final dos pacientes, desnutrição ocorreu em 23%, eutrofia 61,5% e excesso de peso 15,5% pelo mesmo índice, com diferença estatística na prevalência de desnutrição ao longo do tempo ($p = 0,03$). Pela PCT, 8% apresentavam inadequação na avaliação inicial e 19% na final. Pela CB, todos estavam adequados, porém ao final da indução, 11,5% apresentavam inadequação dessa medida. A depleção muscular observada pela AMB evoluiu de 15% para 23% ao final da indução. Houve diferença na evolução do peso ($p < 0,01$) e no z-score de IMC/I ($p = 0,054$) entre as duas avaliações. A variação entre os dois tempos foi negativa para todas as variáveis analisadas: z-score de IMC/I ($-0,5 \pm 1,3DP$), adequação da PCT ($-6,2\% \pm 21,6 DP$), adequação da CB ($-2,4\% \pm 10,5 DP$) e adequação da AMB ($-5,7\% \pm 24,3 DP$). Houve correlação entre a variação do z-score de IMC/I e as demais medidas, PCT (0,43; $p < 0,05$), CB (0,86; $p < 0,01$) e AMB (0,70; $p < 0,01$), sem diferença nas análises ajustadas para gênero ou idade. **Discussão:** A evolução negativa do estado nutricional pode ocorrer previamente ao diagnóstico e progredir ao longo do tratamento de LLA, mesmo para pacientes com excesso de peso, pois a desnutrição e a sarcopenia relacionam-se à menor tolerância à terapia e maior risco de infecção. Observou-se que a prevalência de desnutrição nos pacientes com LLA ao longo da indução da remissão variou de acordo com o método, e a AMB foi a mais sensível para a detecção do comprometimento muscular/sarcopenia nessa amostra. **Conclusão:** A identificação precoce da depleção do estado nutricional é essencial para a definição da terapia nutricional adequada e prevenção da desnutrição hospitalar. As medidas antropométricas que sofrem menores alterações de fluidos endovenosos, como as pregas e circunferências, são úteis como indicadores confiáveis para a tomada de conduta nutricional. Avaliação prospectiva é necessária para esboçar correlação com enzimas associadas ao consumo proteico na indução.

759 PESQUISA DE DOENÇA RESIDUAL MÍNIMA EM CRIANÇAS COM LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA NO HOSPITAL DA CRIANÇA DE BRASÍLIA JOSÉ ALENCAR

Furtado FM^a, Macêdo AFMC^b, Camargo R^a, Dias ACS^a, Cavalcante LLM^a, Magalhães IMQ^a, Córdoba JCM^a

^a Hospital da Criança de Brasília José Alencar, Brasília, DF, Brasil

^b Universidade Católica de Brasília (UCB), Brasília, DF, Brasil

Objetivos: O presente trabalho tem como objetivo avaliar a presença de doença residual mínima (DRM) em crianças tratadas por leucemia lin-

foblástica (LLA) no Hospital da Criança de Brasília José Alencar (HCB), visando a alcançar melhores desfechos terapêuticos. **Materiais e métodos:** Análise prospectiva de 42 crianças com diagnóstico de LLA tratadas no HCB, incluindo LLA T e B. Os pacientes incluídos foram diagnosticados entre julho de 2018 e julho de 2019, com idade menor de 18 anos no momento do diagnóstico. Foram coletadas amostras de aspirado e medula óssea nos dias 15, 33 e 78 após o início da quimioterapia de indução e realizada pesquisa de doença residual mínima (DRM) por imunofenotipagem com os seguintes marcadores: CD9, CD10, CD19, CD20, CD34, CD38, CD45, CD58, CD66c, CD81 e CD123. A partir dos resultados das DRMs, realizou-se classificação de risco: baixo (DRM D15 < 0,1; DRM D33 < 0,01; DRM D78 indetectável); intermediário (DRM D15 entre 0,1% e 5%; DRM D33 < 0,01%; DRM D78 indetectável) e alto (DRM D15 > 5%; DRM D33 > 0,01% ou DRM D78 detectável). **Resultados:** Foram analisados 42 pacientes, dos quais 38 apresentaram diagnóstico de LLA B e quatro de LLA T. No D15, 9 pacientes (21,4%) foram classificados como baixo risco, 18 (42,8%) como risco intermediário, 10 (23,8%) como alto risco e 5 (11,9%) não obtiveram amostras coletadas neste ponto do tratamento. No D33, 21 crianças (50%) tiveram DRM < 0,01%; destas 8 (19,0%) foram classificadas como baixo risco no D15, 7 (16,7%) como risco intermediário, 3 (7,1%) como alto risco e 3 (7,1%) não foram avaliadas no D15. Apenas 7 (16,7%) pacientes foram avaliados no D78; em 5 (11,9%) não foi detectada DRM e em 2 (4,7%) foram detectadas células anormais residuais. Dos 9 pacientes classificados como baixo risco no D15, 7 (77,8%) mantiveram esta classificação no D33, os outros 2 não foram estudados nesse ponto do tratamento; apenas 1 foi avaliada no D78 e não teve doença residual detectável. Dos 18 classificados como risco intermediário no D15, 12 (66,7%) mantiveram esta classificação no D33, os outros 6 não foram estudados nesse ponto do tratamento; 4 (22,2%) foram avaliados no D78 e em nenhum deles foi detectada doença residual. Os pacientes classificados como alto risco no D15 por definição mantiveram esta classificação nas avaliações subsequentes. **Discussão:** Segundo dados históricos, a taxa de resposta terapêutica no HCB varia em torno de 85%, valor próximo ao encontrado em estudos internacionais, entretanto este levantamento foi realizado antes da implementação de DRM nos protocolos de tratamento de LLA nesse hospital. Dos pacientes avaliados no período descrito, todos que foram avaliados nos 3 momentos definidos mantiveram sua classificação de risco determinada pela DRM do D15. A recente implementação desta avaliação explica falhas na coleta de DRM nos momentos estabelecidos. **Conclusão:** O presente trabalho foi capaz de analisar 42 crianças tratadas para LLA no HCB e realizar estratificação de risco de acordo com a pesquisa de doença residual mínima. Foi possível observar que os pacientes mantiveram sua estratificação de risco ao longo do tratamento. Enfatizamos a importância de manter o acompanhamento desses pacientes para observar o desfecho clínico final do estudo ao longo dos próximos anos.

760 PLAQUETOPENIA EM ASSOCIAÇÃO A UM BAÇO ERRANTE

Nishi CY, Oliveira IC, Silva HRM, Pizza M, Borsato ML, Bruniera P, Gatti MM, Luporini SM

Onco-hematologia Pediátrica e Cirurgia Pediátrica, Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: Baço errante (*wandering spleen*) é definido como uma situação de hiper mobilidade resultante do anormal desenvolvimento ou frouxidão dos seus ligamentos, determinando posição ectópica variável do mesmo no abdômen e/ou pelve. Esta condição pode resultar de anormalias congênitas dos ligamentos. Alterações hormonais e flacidez abdominal devido à gravidez é a principal etiologia adquirida. Outras causas incluem a síndrome de *prune-belly*, esplenomegalia e traumas abdominais. **Relato do caso:** Paciente feminina, 11,7 anos, procurou o PSI do nosso serviço por fortes dores abdominais, febre e diarreia há 3 dias. Hemograma – plaquetas 76 mil/mm³, eritrograma e leucograma normais. Antecedente de dor lombar há dois meses, cedeu espontaneamente. Há cinco anos fora observado plaquetopenia – realizou tratamento homeopático (sic). Apresentava-se corada, anictérica e sem anormalidades em qualquer segmento corporal. US abdômen – baço pélvico, superiormente à bexiga urinária, dimensões aumentadas, ecotextura homogênea e diâmetro longitudinal de 14,6 cm – baço itinerante. TC abdômen – baço pélvico e supravescical, dimensões aumentadas, IE 599,2 (VR até 480); contornos regulares e coeficiente de atenuação

homogêneo. Veia esplênica ectasiada e tortuosa, com proeminência de colaterais – baço errante. Cirurgia pediátrica optou por esplenectomia eletiva após atualização vacinal. Evoluiu com melhora do quadro doloroso e persistência de leve plaquetopenia (ao redor de 100 mil/mm³). Após algumas semanas, realizou esplenectomia, evoluindo com leve plaquetose (540 mil/mm³). Segue bem, em profilaxia com penicilina benzatina. **Discussão:** Baço errante é uma patologia incomum com uma incidência < 0,2% (mulheres em idade fértil), raro a ocorrência em crianças menores de 10 anos. A apresentação clínica é variável, podendo ser assintomática, causar dor abdominal recorrente, febre, náuseas, vômitos, alterações do trânsito intestinal, melenas, hematêmese. Quadro de abdômen agudo cirúrgico se estabelece na ocorrência de torção do seu pedículo, determinando isquemia, enfarte, eventualmente choque hemorrágico e até a morte. É potencialmente fatal se ocorrer torção do órgão, podendo determinar enfarte, hipertensão portal e hemorragia. Ocasionalmente apresenta-se como uma massa móvel no quadrante superior esquerdo do abdômen. Trombocitopenia pode estar presente e correlacionar-se com hiperesplenismo, resultante do aumento do órgão após crises repetidas de sub-torção do seu pedículo – possível mecanismo ocorrido em nossa paciente; quer com a ativação dos mecanismos da coagulação/hemólise no momento da torção irreversível do pedículo e, consequente enfarte esplênico. O diagnóstico é realizado por exames de imagem. O tratamento é cirúrgico. Se o diagnóstico for precoce, o tratamento de eleição deve ser a esplenopexia por laparoscopia. Se já está estabelecida a torção do pedículo e o enfarte do órgão, a esplenectomia deve ser realizada. Neste relato, a opção por esplenectomia foi baseada na condição de esplenomegalia com hiperesplenismo e plaquetopenia. **Comentários:** Trombocitopenia em pacientes com baço errante é um achado incomum e, quando presente, geralmente está associada com torções intermitentes do pedículo esplênico que determina esplenomegalia congestiva e hiperesplenismo.

761 POLIMORFISMOS EM GENES DO METABOLISMO DE FÁRMACOS ANTINEOPLÁSICOS E O DESFECHO DO TRATAMENTO DA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA PEDIÁTRICA

Chung-Filho AA^a, Brisson GD^a, Carvalho VM^a, Bueno FVDS^a, Terra-Granado E^a, Costa JT^b, Michalowski MB^c, Córdoba JC^d, Rego CIO^e, Pombo-De MDS^a

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

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

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

^d Hospital da Criança de Brasília José Alencar, Brasília, DF, Brasil

^e Hospital Araújo Jorge, Goiânia, GO, Brasil

Objetivo: O prognóstico dos pacientes com leucemia linfoblástica aguda (LLA) tem melhorado nas últimas décadas com a adoção de protocolos de tratamento mais modernos. Embora atualmente a sobrevida em 5 anos supere os 80%, há uma importante heterogeneidade de resposta que leva alguns pacientes a quadros de toxicidade grave ou de doença refratária. Parte dessa heterogeneidade pode ser explicada por polimorfismos em genes envolvidos no metabolismo ou na ação dos fármacos utilizados no tratamento. Nosso estudo teve como objetivo investigar o impacto no desfecho do tratamento de polimorfismos em genes das fases 1 e 2 da biotransformação (CYP3A5 rs776746, GSTT1 del e GSTM1 del), da modulação da expressão dessas enzimas (VDR rs1544410, VDR rs2228570), da via dos glicocorticoides (CRHR1 rs242941, GLCC11 rs37972) e do metabolismo de folato (MTHFR rs1801133) nas LLAs pediátricas. **Material e métodos:** Foi realizado um estudo de coorte para o qual foram elegíveis pacientes com até 19 anos diagnosticadas com LLA entre 2012 e 2015 em 8 centros de tratamento localizados em 4 regiões brasileiras. A presença de síndromes genéticas foi critério de exclusão. As genotipagens foram realizadas através de *high-resolution melting* e de reação em cadeia da polimerase-multiplex. Variáveis clínicas (estado vital e data da última consulta ou do óbito) foram coletadas retrospectivamente nos prontuários dos pacientes. Foram realizadas curvas de sobrevida global em 4 anos através do método de Kaplan-Meier, que foram comparadas por teste de *log-rank*. O *Hazard ratio* (HR) e o intervalo de confiança de 95% (IC 95%) foram calculados através do modelo de regressão do Cox. Foi considerado significativo *p*-valor < 0,05. Os genótipos foram comparados entre eles e

nos modelos recessivo e dominante. **Resultados:** Foram incluídos no estudo 344 pacientes, sendo 81,6% com LLA de células precursoras B e 18,4% com LLA de células T. A mediana de idade foi de 5 anos, e os participantes foram em maioria do sexo masculino (61,6%) e de cor de pele não branca (51,7%). A curva de sobrevida para os pacientes com genótipo AA de CYP3A5 rs776746 diferiram dos outros dois genótipos (*log-rank* $p = 0,39$), conferindo pior prognóstico (HR = 1,96; IC95% = 1,02-3,77). Os demais polimorfismos não alteraram significativamente a sobrevida. **Discussão:** O polimorfismo CYP3A5 rs776746 leva à formação de um sítio de *splicing* alternativo que resulta em uma proteína truncada sem função. A CYP3A5 é a principal enzima de fase 1 de biotransformação de fármacos em tecidos extra-hepáticos e metaboliza glicocorticoides, antracilinas e metotrexato. Sua ausência pode aumentar o risco de quadros de toxicidade grave e levar à necessidade de redução de doses ou interrupções no tratamento. **Conclusão:** Pacientes pediátricos com LLA homozigotos para CYP3A5 rs776746 apresentam pior prognóstico comparado aos com outros genótipos.

762 POLIMORFISMOS EM GENES DO METABOLISMO DE XENOBIÓTICOS E O RISCO PARA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA PEDIÁTRICA

Filho AAC^a, Brisson GD^a, Carvalho VM^a, Costa JT^b, Michalowski MB^c, Córdoba JC^d, Rego GIO^e, Neves GR^f, Beato EMM^g, Pombo-De MDS^a

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

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

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

^d Hospital da Criança de Brasília José Alencar, Brasília, DF, Brasil

^e Hospital Araújo Jorge, Goiânia, GO, Brasil

^f Hospital Sarina Rolim, Sorocaba, SP, Brasil

^g Hospital Amaral Carvalho, Jaú, SP, Brasil

Objetivo: A leucemia linfoblástica aguda (LLA) corresponde a 75% das leucemias pediátricas. É uma doença associada a fatores de risco como exposição a carcinógenos químicos presentes em tintas, solventes e pesticidas. Tais substâncias são metabolizadas pelas fases 1 e 2 de biotransformação. Polimorfismos em genes que codificam enzimas de metabolização e proteínas capazes de modular a expressão destas podem alterar a cinética de eliminação de carcinógenos e modificar a suscetibilidade genética à LLA. Nosso estudo teve como objetivo testar as magnitudes de risco para a ocorrência da LLA conferidas por polimorfismos em genes das fases 1 e 2 da biotransformação (CYP3A5 rs776746, GSTT1 del e GSTM1 del) e da modulação da expressão dessas enzimas (VDR rs1544410, VDR rs2228570, CRHR1 rs242941, GLCCI1 rs37972). **Material e métodos:** Foi realizado um estudo caso-controle em que foram elegíveis pacientes com até 19 anos diagnosticados com LLA entre 2012 e 2015 em 8 centros de tratamento localizados em 4 regiões brasileiras. A presença de síndromes genéticas foi critério de exclusão. Os controles foram amostras de sangue de cordão umbilical de crianças nascidas nas mesmas regiões. As genotipagens foram realizadas através de *high-resolution melting* e de reação em cadeia da polimerase-multiplex. Teste de qui-quadrado foi utilizado para comparar características demográficas entre os grupos e verificar o equilíbrio de Hardy-Weinberg (EHW). Regressão logística foi realizada para calcular as *odds ratio* (OR) e intervalos de confiança de 95% (IC 95%). Foi considerado significativo p -valor $< 0,05$. As análises foram estratificadas por sexo, cor de pele, idade e subtipo de LLA e o efeito da combinação de genótipos também foi investigado. **Resultados:** Foram genotipadas 344 amostras de LLA e 358 controles. Os casos diferiram dos controles quanto à cor de pele ($p = 0,02$), e por isso as análises foram ajustadas para essa variável. Os controles estiveram de acordo com o EHW para todos os polimorfismos. Entre as variantes em genes das fases 1 e 2 de biotransformação, GSTT1 del foi fortemente associada ao risco para LLA (OR 2,04; IC 95% 1,42-2,94), o que foi verificado em LLA de células precursoras B (LLA-cpB) (OR 2,09; IC 95% 1,45-3,02), mas não em LLA de células T (LLA-T). O genótipo AG para CYP3A5 rs776746 foi associado com risco para LLA, quando em combinação com GSTT1 del (OR 2,13; IC 95% 1,09-4,16). Entre os polimorfismos envolvidos em vias moduladoras da biotransformação, o genótipo homozigoto variante de GLCCI1 rs37972 foi associado com risco para LLA-cpB (OR 1,78; IC 95% 1,04-3,06), efeito verificado principalmente na faixa etária < 5 anos (OR 1,81; IC 95% 1-3,28). O genótipo TT para VDR rs2228570 aumentou o risco

para LLA em análise não estratificada (OR 1,85; IC 95% 1,07-3,20) e para LLA-cpB (OR 2,02; IC 95% 1,14-3,56). Esse efeito foi mais relevante entre crianças com idade > 5 anos, não brancas e do sexo feminino. **Discussão:** Nossos achados reforçam que polimorfismos em genes das fases 1 e 2 da biotransformação atuam conjuntamente na suscetibilidade genética à LLA. Nosso estudo é o primeiro a demonstrar que variantes nas vias dos glicocorticoides (GLCCI1) e da vitamina D (VDR) influenciam o risco para LLA. Essas vias endógenas, além de modular a biotransformação de xenobióticos, atuam diretamente nos mecanismos da leucemogênese. **Conclusão:** Polimorfismos em GSTT1, CYP3A5, GLCCI1 e VDR influenciam o risco para LLA em crianças brasileiras.

763 POLIMORFISMOS NOS GENES ABCB1 E SLC19A1 E ASSOCIAÇÕES DE RISCO EM LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA PEDIÁTRICA

Carvalho VM^a, Chung-Filho AA^a, Brisson GD^a, Bueno FVDS^a, Terra-Granado E^a, Costa JT^b, Michalowski MB^c, Córdoba JC^d, Rego GIO^e, Pombo-De MDS^a

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

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

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

^d Hospital da Criança de Brasília José Alencar, Brasília, DF, Brasil

^e Hospital Araújo Jorge, Goiânia, GO, Brasil

Objetivo: A etiologia da leucemia linfoblástica aguda (LLA) envolve fatores ambientais e genéticos, entre os quais exposição a substâncias carcinogênicas e alterações no metabolismo de folatos. Embora a sobrevida em 5 anos dos pacientes com LLA supere 80%, há uma importante heterogeneidade de resposta ao tratamento. O gene ABCB1 está envolvido no efluxo celular de substâncias xenobióticas e fármacos antineoplásicos, enquanto que SLC19A1 medeia o influxo celular de folatos e metotrexato. Dessa forma, esse estudo investigou o efeito dos polimorfismos ABCB1 rs1045642 e SLC19A1 rs1051266 no risco para LLA e no desfecho do tratamento utilizando o mesmo protocolo. **Material e métodos:** O desenho do estudo foi idealizado em duas etapas: 1) uma análise de caso-controle para avaliar as magnitudes de risco dos polimorfismos na suscetibilidade genética à LLA e, 2) estudo de coorte para testar o efeito dessas variantes no desfecho do tratamento. Os casos elegíveis foram crianças e adolescentes (< 19 anos) com LLA entre 2012 e 2015 tratados em 8 centros pediátricos situados em 4 regiões do Brasil. Foram excluídos casos com síndromes genéticas. Os controles foram amostras de sangue de cordão umbilical provenientes das mesmas regiões do país. As genotipagens foram realizadas pelo método de *high-resolution melting*. Teste de qui-quadrado foi utilizado para comparação de heterogeneidade e avaliação do Equilíbrio de Hardy-Weinberg (EHW). Regressão logística condicional foi utilizada para os cálculos de *odds-ratio* (OR) e intervalos de confiança de 95% (IC 95%) nos modelos dominantes e recessivos. Foram feitas análises estratificadas por sexo, idade, cor de pele e subtipos de LLA. Curvas de sobrevida global foram realizadas através do método de Kaplan-Meier e comparadas através do teste de *log-rank*. **Resultados:** Foram incluídos no estudo 321 casos e 358 controles. A maioria dos casos foi do sexo masculino (61,6%) e diagnosticados com LLA de células precursoras B (81,6%). Os grupos caso e controle diferiram quanto à cor de pele ($p = 0,002$), e por isso, as análises seguintes foram ajustadas para essa variável. Os controles estiveram de acordo com o EHW para ambos os polimorfismos (ABCB1 rs1045642, $p = 0,85$; SLC19A1 rs1051266 $p = 0,96$). O polimorfismo ABCB1 rs1045642 não foi associado ao risco para LLA em análise da totalidade dos casos ou em estratificações. Embora SLC19A1 rs1051266 não tenha sido associado à LLA em análise não estratificada, o genótipo homozigoto polimórfico (AA) para essa variante reduziu o risco para a doença em crianças do sexo feminino (OR = 0,44; IC 95% = 0,21-0,92; $p = 0,03$). As curvas de sobrevida global (SG) não diferiram significativamente entre os genótipos investigados (ABCB1 rs1045642, $p = 0,71$; SLC19A1 rs1051266 $p = 0,75$). **Discussão:** Nosso estudo mostrou uma associação inversa entre o genótipo SLC19A1 rs1051266 AA e o risco para LLA. O alelo A para esse polimorfismo é associado a maiores níveis de folato intracelular, e esse efeito é mais proeminente entre indivíduos do sexo feminino. Reduzida biodisponibilidade de folato está associada à leucemogênese devido ao papel desse nutriente na síntese de bases nitrogenadas e na metilação de DNA. **Conclusão:** O polimorfismo SLC19A1

rs1051266 parece ser fator protetor para o desenvolvimento de LLA em crianças e adolescentes do sexo feminino.

764 PREVALENCE AND RISK FACTORS FOR ALBUMINURIA IN 542 CHILDREN WITH SICKLE CELL ANEMIA

Belisário AR^{a,b,c}, Almeida JA^b, Vieira ELM^b, Gomes F^b, Miranda A^b, Planes W^b, Maria D^b, Rezende PDV^{a,c}, Viana MB^c, Silva ACSE^b

^a Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia do Estado de Minas Gerais (Hemominas), Belo Horizonte, MG, Brazil

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

^c Faculdade de Medicina, Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico (NUPAD), Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brazil

Aim: The aims of this study were to define the prevalence of albuminuria among a large cohort of children with sickle cell anemia (SCA) and to determine if clinical, laboratory, and genetic parameters are associated with albuminuria. **Material and methods:** We recruited 542 steady-state children at the Fundação Hemominas' outpatient clinic with an established diagnosis of SCA. Random-spot urine specimens were collected during routine visits. Albuminuria was defined as urine albumin/creatinine ratio (UACR) > 30 mg/g. Steady-state laboratory data were obtained from medical records. HBA deletions were evaluated by gap-PCR, and rs743811 polymorphism (HMOX1 gene) and rs4646994 In/Del (ACE gene) by qPCR. Inflammatory biomarkers in urine were measured using cytometric beads array (CBA) in 213 individuals (89 with albuminuria and 124 sex and age-matched controls). **Results:** The 542 children evaluated in this study were between 1.66 and 19.43 years of age (10.1 ± 4.8), of whom 275 (50.7%) were male. One hundred and five (19.4%) presented albuminuria. There was a significant positive correlation between age and UACR ($r = 0.203$, $p < 0.001$). There was no significant association between hydroxyurea therapy or chronic transfusion and albuminuria ($p = 0.794$ and $p = 0.793$, respectively). There was a significant association between albuminuria and higher level of white blood cell (WBC) count ($p = 0.023$), platelets ($p = 0.001$), and reticulocytes ($p < 0.001$), and lower total hemoglobin ($p < 0.001$), hematocrit ($p < 0.001$), and fetal hemoglobin ($p < 0.001$). There was a significant association between albuminuria and higher total, direct, and indirect bilirubin levels ($p < 0.001$, $p = 0.002$, and $p < 0.001$, respectively). The cumulative probability of albuminuria was significantly higher for children without HBA deletions than for those with HBA deletions ($p = 0.012$). There was no association between rs743811 and rs4646994 variants and albuminuria. Children with albuminuria had significantly higher urinary levels of IP-10/CXCL10, MCP-1/CCL2, MIG/CXCL9, IL-8/CXCL8, IL-12p70, TNF, IL-10, and IL-6 than those without albuminuria. **Discussion:** The prevalence of albuminuria was similar to previously published studies in children with SCA (15 to 26%). Our findings replicated the association of increased age, WBC, reticulocytes count, bilirubin, and reduced hemoglobin and fetal hemoglobin with albuminuria. As previously observed in adults, HBA deletions had protective effects against albuminuria in children. However, we did not validate the previously published association between rs743811 HMOX1 polymorphism and albuminuria in adult patients with SCA. This study provides evidence for a role of inflammatory molecules in the pathophysiology of albuminuria. **Conclusion:** This study showed a high prevalence of children with albuminuria. Age, hematological features, inflammatory molecules, and coexistence of alpha-thalassemia significantly affected the occurrence of albuminuria. These features may contribute to the early identification of highest-risk patients and improve screening strategies, leading to preventive and therapeutic interventions.

765 PREVALÊNCIA DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM LEUCEMIA AGUDA – HFL

Silva MR, Rouxinol S, Sanches ACA, Raposo BL, Suhett A, Souza JEM, Bach PJF, Aguiar L, Maia S

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

Objetivo: Analisar fatores de risco de tromboembolismo venoso (TEV) em pacientes pediátricos com leucemias agudas. **Material e**

método: Coleta de dados retrospectiva de paciente com leucemia no HFL, de 1 mês a 17 anos e 11 meses e de ambos os sexos, diagnosticados entre 01/01/13 e 31/07/18. Foram excluídos LMC, LLC, LMMJ e leucemia transitória neonatal. **Resultado:** Foram analisados 76 pacientes (40 femininos e 36 masculinos), dos quais 56 (73,6%) com LLA, 14 (18,4%) com LMA e 6 (8%) pacientes com leucemia ambígua. Vinte e três pacientes foram a óbito, sendo uma por TEP suspeita. Dos 76 pacientes estudados, 11 (14,47%) apresentaram TEV (12 eventos), um deles com dois eventos distintos, apenas um sem confirmação por ecodoppler por ter evoluído a óbito rapidamente. Seis do sexo masculino e cinco do sexo feminino; 9 pacientes com LLA, 1 com LMA e 1 com leucemia ambígua. Encontramos 2 TEV por trombo em cateter central de inserção periférica (PICC), 3 em cateteres venosos centrais totalmente implantados (CVC-TI) e 5 em cateteres venosos centrais de curta permanência (CVC-CP) e 2 sem relação com acesso, porém após internações prolongadas em UTI. Os trombos foram diagnosticados e tiveram a evolução acompanhada por ecodoppler e o tratamento foi feito com enoxaparina. **Discussão:** O tromboembolismo venoso pediátrico adquirido em hospital (TEV-HA) tem incidência e prevalência crescentes, com poucos estudos para estabelecer fatores preditivos para diagnóstico precoce. Em pacientes hospitalizados a presença de CVC, maior tempo médio de permanência, entubação, infecções e internações na UTI foram associadas ao aumento da ocorrência de TEV-HA, cujo tempo médio de desenvolvimento foi de 10 dias após a internação. Comparamos a prevalência de TEV nas crianças com leucemia aguda com outras populações estudadas na literatura. Os resultados foram compatíveis com Branchford et al., que apontam a presença de cateteres venosos profundos como maior fator de risco para TEV-HA. Em pacientes oncológicos esta incidência é ainda maior, pois apresentam associação de múltiplos fatores de risco, além da necessidade de uso de CVC durante o tratamento. As limitações desse estudo incluem o número de pacientes, indisponibilidade de exames diagnósticos no SUS, falhas de registro de exames e baixa frequência de pesquisas da patologia. **Conclusão:** O TEV tem alta prevalência na população estudada e está relacionado a fatores determinados pelo caráter inflamatório de malignidades, drogas usadas no tratamento, infecções e CVC. O Thrombotec comprovou que o uso de enoxaparina durante a indução no tratamento de LLA reduz significativamente o risco de TEV nessa fase, sugerindo a profilaxia nestes pacientes. É importante definir estratégias de prevenção, fatores de risco e diagnóstico precoce na TEV para melhorar as abordagens terapêuticas e reduzir mortalidade e complicações de curto e longo prazo.

766 PÚRPURA TROMBÓTICA CONGÊNITA: RELATO DE CASO

Borborema TS^a, Diniz SSL^a, Lima JS^a, Murao M^b, Campos MK^b, Costa FF^a

^a Hospital Infantil João Paulo II, Belo Horizonte, MG, Brasil

^b Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

Introdução: As microangiopatias trombóticas (MATs) são condições caracterizadas pela tríade oclusão microvasculares generalizadas por trombos de plaquetas, trombocitopenia e anemia hemolítica microangiopática. Duas manifestações fenotípicas típicas das MATs são a síndrome hemolítica urêmica (SHU) e a púrpura trombocitopênica trombótica (PTT); ambas graves, pondo em risco a vida do paciente. A SHU é caracterizada pelos três sinais clínicos ("tríade" clássica) citados acima, enquanto a PTT é caracterizada por um conjunto de cinco manifestações, que correspondem à "tríade" associada à febre e a sinais neurológicos. A descrição clássica da PTT está presente em apenas 40% dos casos e as duas doenças são clinicamente indistinguíveis. A paciente relatada chegou ao serviço de Hematologia Pediátrica do Hospital Infantil João Paulo II para investigação de quadro de anemia hemolítica não imune, coombs direto negativo, sem relato de fragmentação hemática/esquizócitos no esfregaço sanguíneo e plaquetopenia desde o nascimento, com exacerbação da anemia e plaquetopenia durante quadros infecciosos. Evoluiu com disfunção renal e evento trombótico cerebral. **Relato do caso:** Paciente I.B.A.S., sexo feminino, 3 anos, filha de pais consanguíneos, acompanhada no serviço de Hematologia do Hospital Infantil João Paulo II em Belo Horizonte por quadro de anemia hemolítica não imune e plaquetopenia há 2 anos. Durante este período, a hemoglobina variou de 4,7 a

12 mg/dL e a contagem de plaquetas de 14 mil/mL a 53 mil/mL, com resposta parcial a corticoide e observada exacerbação em quadros virais. Coombs direto, anti-HIV, anti-HCV, VDRL e FAN negativos. Curva de fragilidade osmótica normal, HbA2 3,2%, sem deleção de alfa globina. Em julho de 2018 apresentou, durante internação por exacerbação da plaquetopenia, quadro súbito de paresia de membro superior esquerdo e paralisia facial central à esquerda. Realizada angioressonância nuclear magnética, que evidenciou oclusão luminal subtotal em emergência de artéria cerebral média. Seguiu-se piora da função renal e anemia hemolítica microangiopática importante (presença de numerosos esquizócitos em sangue periférico). Após realização de extensa propedêutica e diante de quadro de anemia hemolítica microangiopática, plaquetopenia, trombose cerebral e disfunção renal, aventadas as hipóteses de PTT (púrpura trombocitopênica trombótica) ou SHUa (síndrome hemolítico-urêmica atípica). Realizado exame para determinação da atividade da protease fator de von Willebrand (ADAMST13) e pesquisa de ADAMTS13 Inibidor pelo método transferência de energia de ressonância por fluorescência (FRET), que demonstrou atividade inferior a 5% e ausência de inibidor, concluindo o diagnóstico de púrpura trombocitopênica trombótica congênita. Exame coletado com intervalo de 4 semanas entre as transfusões de plasma. Atualmente encontra-se em excelente estado geral, em regime de transfusão de plasma (15 mL/kg/dose) a cada 15 dias e uso de anti-hipertensivos. **Conclusão:** Concluindo, a PTTc é uma afecção rara e fatal que deve ser diagnosticada e tratada rapidamente, para que a melhor resposta terapêutica seja obtida. Foi assim que a situação desta criança foi sendo progressivamente esclarecida ao longo de 2 anos.

767 RECAÍDA EXTRAMEDULAR ISOLADA PÓS-TMO

Silva TCPM, Cidade HAP, Gabriel LP, Feitosa ACS, Sousa AM, Azevedo AMB, Aranha D, Land M, Silva RSP

Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: Apesar de o transplante da medula óssea (TMO) alogênico ser uma opção potencialmente curativa em pacientes com leucemias agudas, a recaída permanece como a principal causa de falência terapêutica e de morte. A recaída extramedular (REM) isolada pós-TMO alogênico é um fenômeno relativamente raro, com prognóstico reservado e opções terapêuticas limitadas. **Objetivo:** Descrever o caso de um paciente com LMA FAB M5a que apresentou REM isolada, em testículo, pós-TMO alogênico. **Material e métodos:** Estudo retrospectivo descritivo, baseado em revisão de prontuário. **Resultados:** Paciente com diagnóstico de LMA M5a, em agosto/2012, aos 8 anos de idade, com del(7)(q11). Realizou esquema quimioterápico de acordo com Protocolo BFM LMA 2005. Apresentou recaída medular em julho/2014, sendo tratado com Protocolo BFM LMA 2012. Atingiu segunda remissão e realizou TMO alogênico não aparentado em janeiro/15, condicionado com bussulfan, ciclofosfamida e ATG. DRM pré-TMO em 26/11/14: 0,7%. Como complicações, apresentou cistite hemorrágica por BK vírus, DECH aguda de TGI e DECH crônica mucocutânea. Suspensa imunossupressão sistêmica em setembro de 2016. Em dezembro/2018, apresentou aumento bilateral dos testículos (mais importante à direita). Realizou orquiectomia direita e biópsia testicular esquerda, com infiltração bilateral. Pesquisa de DRM negativa na MO (citometria). Paciente encaminhado à radioterapia testicular, que só conseguiu realizar em maio de 2019 – dose total de 24 Gy. Foi iniciada paralelamente terapia sistêmica em baixas doses, de acordo com a fase de manutenção do protocolo BFM 2012 para LMA, em março/19 (tioguanina e citarabina em baixas doses e 4 doses de MADIT). Realizadas novas DRM em MO em 19/03/2019, com presença de 1,9% de blastos, em 15/05/19, com 0,1% (2 meses pós-início de QT sistêmica) e em 03/07/2019, negativa. Encaminhado para segundo TMO com novo doador não aparentado. **Discussão:** Em leucemias agudas, a recaída extramedular isolada pós-TMO alogênico é relativamente rara, sobretudo em LMA. Descreve-se que crianças são mais suscetíveis à REM. Os sítios acometidos são variados, incluindo SNC, pele, osso, testículos e mamas. Fatores de risco associados à REM pós-TMO, incluem cromossomo Filadélfia, LMA M2, M4 e M5, expressão de CD56, t(8;21), inv(16), status avançado da doença no TMO, hiperleucocitose ao diagnóstico e acometimento extramedular pré-TMO. DECH crônica está associada à proteção contra recaída medular, mas não a sítios extra-

medulares. A patogênese da REM pode estar envolvida na combinação de uma tendência intrínseca da célula leucêmica de invadir esses sítios e da menor eficácia da vigilância imune nesses locais. A terapia sistêmica associada à terapia local apresenta melhor resultado. Descreve-se boa resposta com imunomoduladores, como gemtuzumab ozogamicin. Sorafenib apresenta efeito em pacientes com LMA e FLT3-ITD. Agentes hipometilantes, concomitantemente a DLI, possuem caráter citotóxicos e aumentam o efeito GVL ao induzir diferenciação celular e expressão do HLA-DR. A REM pós-TMO alogênico tende a ocorrer mais tardiamente que a medula, e com melhor prognóstico. **Conclusão:** A REM pós-TMO alogênico isolada em leucemias agudas é rara. Seu prognóstico é reservado. Estudos prospectivos futuros com um número maior de pacientes, bem como maior tempo de follow up, são necessários para sua melhor compreensão.

768 RELATO DE CASO DE UMA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA COM FUSÃO GÊNICA RARA E PROGNÓSTICO ADVERSO, ACOMPANHADA NO INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER

Almeida PRL, Conti BFMS, Nascimento TSD, Garabal MM, Apa AG, Schramm MT, Lima LBA

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

Introdução: A leucemia mieloide aguda (LMA) é responsável por 15% das leucemias infantis, com taxa de sobrevivência em 5 anos de 65-70%. Aproximadamente 5% das LMAs apresentam rearranjo do gene KMT2A que incluem uma ampla gama de mutações, que resultam na produção de oncoproteínas quiméricas, aumentando a expressão de genes que participam da regulação hematopoiética. Esses rearranjos são mais comuns em LMA de linhagem monocítica. Anormalidades citogenéticas específicas identificadas pela análise cariotípica têm significância prognóstica considerável para pacientes com LMA e afetam o planejamento do tratamento. **Objetivo:** Descrever o caso de um adolescente com uma mutação rara no cariótipo de LMA. **Material e método:** Relato de caso descritivo, baseado em análise de prontuário e registros digitais intra hospitalares. **Resultados:** PBD, 15 anos, feminino, diagnosticada com LMA monocítica pela imunofenotipagem, sendo iniciado tratamento com protocolo AML BFM 2004. Na fase de indução, evoluiu com coagulação intravascular disseminada (CIVD), pancitopenia e sangramento intenso. Apresentava à citogenética t(11;17), sendo então feita a pesquisa para detecção de gene de fusão molecular PML-RARA que foi negativa, assim como as mutações NPM1, FLT3, IDH1 e IDH2. Os achados morfológicos, imunofenotípicos, citogenéticos e moleculares acima mencionados levaram ao diagnóstico de leucemia monoblastica aguda e exclusão da suspeita de uma leucemia promielocítica aguda variante. A primeira avaliação de resposta de doença (D21 da indução) ainda apresentava 21% blastos na medula óssea. Devido ausência de remissão após 1º ciclo de quimioterapia e alteração citogenética rara, paciente foi considerada como de mau prognóstico e indicado transplante alogênico de medula óssea. Colhido HLA da paciente e do irmão, não sendo compatíveis, realizada a inscrição da mesma no REREME. **Discussão:** A presença dessas fusões gênicas alteram prognóstico e sobrevida dos pacientes com LMA. No caso da nossa paciente, foi realizada a pesquisa e identificado o gene que pertence à família dos genes da Septina, em 17q25, que é um parceiro de fusão muito raro do KMT2A que foi relatado em alguns casos de leucemia monocítica aguda e associados a prognóstico adverso. Embora t(11;17) seja usualmente visto com Leucemia promielocítica variante, onde ocorre a translocação entre o gene RARA em 17q21.2 e diferentes parceiros incluindo ZBTB16 e NUMA1. O caso relatado mostrou diferentes pontos de quebra, que são t(11;17) (q23;q12-21), contendo os genes KMT2A e LASP 1, ACACA e MLLT6. A presença de rearranjo do gene KMT2A está associada a mau prognóstico e menor sobrevida, sendo necessário consolidação com transplante alogênico de medula óssea. **Conclusão:** Diferentes mutações gênicas foram correlacionadas prognóstico e sobrevida. O diagnóstico de leucemia promielocítica variante foi excluído pelos resultados negativos de FISH para PML/RARA, uma vez que esta sonda pode detectar um gene RARA aberrante. Estabelecer o diagnóstico correto é fundamental, pois ele implicará na classificação adequada da doença, permitindo assim uma estratificação prognóstica ideal e de forma a permitir o manejo terapêutico mais adequado para o caso.

769 RELATO DE CASO: LEUCEMIZAÇÃO EM PACIENTE PORTADOR DE SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICA EM UNIDADE DE ONCOLOGIA PEDIÁTRICA DO SUL DA BAHIA

Farias EG^{a,b}, Cesse JML^{a,b}, Basilio LC^{a,b}, Boneta DZ^{a,b}, Miranda FS^a, Santos LA^{a,b}, Sobreira LSL^{a,b}, Aleluia MM^a, Fonseca TCC^{a,b,c}

^a Universidade Estadual de Santa Cruz (UESC), Ilhéus, BA, Brasil

^b Núcleo de Estudos em Oncologia Pediátrica de Itabuna, Itabuna, BA, Brasil

^c Grupo de Apoio a Crianças com Câncer (GACC), Hospital Manoel Novaes, Itabuna, BA, Brasil

Relatar quadro de leucemia aguda em paciente previamente portador de linfo-histiocitose hemofagocítica (LHH). Análise descritiva e retrospectiva de prontuário do paciente entre 2013 a 2017. Lactente, 59 dias, masculino, pardo, foi diagnosticado com LHH e iniciado o tratamento – protocolo HLH-2004 – em agosto de 2013. Ao final de 2014, o paciente, com histórico de lesões papulares disseminadas, evoluiu com piora do quadro, mesmo em uso de imunossupressor (ciclosporina), corticoide e imunoglobulina, mantendo hemofagocitose na medula e hepatosplenomegalia ao exame físico. Paciente não respondeu bem ao tratamento realizando nova indução devido a reativação da LHH na segunda etapa do protocolo. Após um ano do diagnóstico, foi submetido ao transplante de medula óssea haploidêntico com boa resposta. No início de 2015, apresentou doença do enxerto contra o hospedeiro crônica (DECH), em uso de ciclosporina. No final de 2017, ainda em uso do imunossupressor, evoluiu com insuficiência respiratória, anemia, plaquetopenia e hiperleucocitose sendo diagnosticado com LMA-M5. Perfil imunofenotípico: MPO+++; CD117+++; HLADR++; CD36-/++; CD38++; CD15+++; CD64+++; CD35+++; CD13+/+++; CD11B+++; CD10-/++; CD14+++; CD33++++; CD123++; CD9++; NG-2 (7.1)-/+. Genética molecular não identificou alterações moleculares. Citogenética: FISH MLL *breakapart* positivo (rearranjo). Após 24 horas do diagnóstico de LMA, o paciente foi a óbito. As malignidades estão associadas a uma parcela dos casos de LHH, sendo que as mais prevalentes são as neoplasias hematológicas. Contudo, a prevalência da LMA associada à LHH é rara e tem sido esporadicamente relatada. Estes relatos estão restritos a LHH como uma complicação secundária à LMA, associada ao seu tratamento ou que se apresenta de forma simultânea; e sua fisiopatologia ainda não está bem caracterizada. Existem poucos casos na literatura que relatam transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) haploidêntico em pacientes com LHH. É importante ressaltar o registro deste caso que aborda o aparecimento de uma leucemia após o tratamento com transplante haploidêntico em um paciente com LHH, possivelmente sua forma primária. Do mesmo modo que os mecanismos de leucemização em pacientes portadores de LHH permanecem incógnitos. O desenvolvimento destas patologias é um processo dinâmico. Pode haver mecanismos patogênicos envolvidos que possam ter modificado padrões de expressão gênica, contudo, até o momento não foram descritos na literatura alterações moleculares ou de expressão gênica que possam explicar seguimento do caso. Dado o exposto, esse caso, por ser singular, pode contribuir significativamente para o entendimento da associação entre LMA, LHH e TCTH haploidêntico, bem como evidência a indispensabilidade e a relevância de relatar casos clínicos raros e incomuns para que estes contribuam na compreensão dos mecanismos fisiopatológicos e das correlações entre os achados clínicos, levando ao aprimoramento da prática médica. Mais estudos são necessários para elucidar os pontos supracitados.

770 RELATO DE CASO: SARCOMA GRANULOCÍTICO TESTICULAR COMO ÚNICA MANIFESTAÇÃO DE RECAÍDA EM CRIANÇA EM PRIMEIRA REMISSÃO DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Bergier LL, Magalhães MC, Valviesse VRGA, Barreto ACR, Almeida LPL, Luisario MC

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: O sarcoma granulocítico (SG), ou cloroma, é um tumor sólido extramedular composto de células maduras e imaturas de origem mieloide. Na maior parte das vezes relacionada à leucemia mieloide aguda (LMA), o SG pode surgir concomitantemente ao curso da LMA e na recaída após o tratamento, sendo os sítios mais comuns pele, peritórax, linfonodos e partes moles. Raramente o SG surge como manifesta-

ção isolada extramedular. **Objetivos:** Relatar caso raro de criança com diagnóstico inicial de LMA que alcançou remissão inicial da doença e apresentou recaída com um cloroma isolado testicular após 10 meses de tratamento. **Materiais e método:** Relato de caso com revisão de prontuário. **Resultados/Relato de caso:** CBRV, masculino, 2 anos, obteve em abril de 2018 o diagnóstico de LMA FAB M5, MLL positivo (rearranjo gênico de KMT2A por FISH), hiperdiploidia (56XY), sistema nervoso central negativo. Iniciou o tratamento na mesma data do diagnóstico pelo protocolo AML-BFM 2004. Imunofenotipagem de aspirado de medula óssea revelou aplasia no D15 da indução, doença residual mínima (DRM) negativa na recuperação (D25) e, a partir de então, manteve DRM mensal sempre negativa. Ao fim do tratamento venoso, mantinha DRM negativa, com resposta hematológica completa. Iniciou o tratamento de manutenção, pelo mesmo protocolo, em outubro de 2018. Em fevereiro de 2019, apresentou massa palpável em testículo direito, cuja biópsia revelou ser um SG. Imunofenotipagem de aspirado de medula óssea, na mesma ocasião da biópsia testicular, confirmou a persistência de DRM negativa. Tomografia computadorizada de tórax, abdome e pelve, assim como a análise do líquido, também não revelaram qualquer anormalidade. Foi encaminhado para transplante alogênico de medula óssea e radioterapia. Enquanto aguardava o transplante, após 2 meses do diagnóstico do SG, apresentou recaída da doença na medula óssea. Feita quimioterapia de resgate, após voltar a alcançar remissão, foi transplantado. **Discussão:** O SG é considerado uma possível manifestação secundária da LMA, consistindo em uma neoplasia extramedular rara composta por células mieloides sob a forma de massa única ou múltipla. Essa lesão é encontrada em menos de 5% dos pacientes com LMA, sendo mais frequente em lactentes e nos subtipos morfológicos FAB M4 e M5. Ambos os sexos são igualmente afetados e, nos homens, os testículos são locais incomuns para essa apresentação. Não encontramos na literatura relato de aparecimento de cloroma isolado em testículo, em paciente pediátrico, com manutenção de remissão de doença medular. **Conclusão:** A ocorrência de SG como manifestação secundária a LMA em primeira remissão se mostra rara, sendo uma lesão ainda mais incomum quando se apresenta sob a forma de acometimento testicular isolado. Esse caso ilustra a possibilidade de encontrarmos o SG como manifestação testicular em crianças antes de observarmos a LMA surgir em medula óssea, mantendo hemogramas normais.

771 RELATO DE CASOS DE DOENÇA PROLIFERATIVA PÓS-TRANSPLANTE (DLPT) HEC RJ (2013-2019)

Fernandes ALS, Campos V, Machado E, Souza NSE, Pinha J, Parente L, Moura P, Sellos F, Pestana D, Werneck F

Hospital Estadual da Criança, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Objetivo: Avaliar o perfil dos pacientes tratados com DLPT. **Materiais e métodos:** Revisão de prontuários de 2013 a 2019. **Resultados:** Ficou demonstrado igualdade entre sexos e idade média de aparecimento de 8 anos e 5 meses. Os 4 casos surgiram após transplante de órgãos sólidos (TOS), 2 hepáticos e 2 renais. O aparecimento foi precoce em 2 casos e tardio nos outros. Diagnosticados 3 casos de linfoma de Burkitt e 1 caso de linfoma de Grandes Células B. Como sinais e sintomas, apresentavam redução do apetite, perda de peso e adenomegalia. Todos os casos apresentaram PCR para EBV com aumento expressivo do número de cópias/log. O tratamento seguiu o artigo COG de 2012, que visa realização de 6 ciclos de quimioterapia a cada 3 semanas. Nos 2 primeiros ciclos: ciclofosfamida (600 mg/m²/dia), prednisona (1 mg/kg, 12/12h, do d1-5) e rituximab (375 mg/m² nos d1, d8 e d15) e 4 semanas semelhantes às primeiras, porém sem rituximab. Até o momento, 100% dos casos encontram-se em remissão. **Discussão:** A incidência de DLPT vem aumentando na última década devido a: uso de imunossupressores mais potentes, idade maior do doador e/ou receptor, aumento de transplante haploidênticos e a facilidade de biópsia em caso de suspeição de DLPT. Apresenta-se como complicação após TOS e TCTH. Cerca de 90% dos casos apresenta associação com EBV, porém não é pré-requisito. Monitorização seriada do PCR é importante para distinguir pacientes com elevação crônica daqueles com aumento acentuado, que pode ser indicativo de DLPT. A incidência varia de acordo com o transplante realizado e parece ter relação com a quantidade de tecido linfóide e o regime de imunossupressão. Os sinais e sintomas são semelhantes aos da primoinfecção por EBV. Diagnóstico é realizado após a biópsia do tecido envolvido com imuno-histoquímica. A maioria das lesões são: linfoma difuso de grandes células, raramente outra histiologia é vista como:

Burkitt, Linfoma de Burkitt like, mieloma e linfoma de células T. O tratamento visa reduzir a imunossupressão e avaliar a terapia subsequente de acordo com o estado clínico do paciente. Baseados em alguns estudos, rituximab é considerado padrão ouro para as lesões CD20+. Agentes antivirais, imunoglobulina, cirurgia, radioterapia e quimioterapia em baixas doses são opções terapêuticas. O prognóstico de DLPT é pobre e a sobrevida global em 5 anos atinge taxas variando de 40-60%. A maioria das mortes está associada à progressão de doença e até 40% dos pacientes morrem de causas não relacionadas, como infecção. Os fatores de pior prognóstico são idade e doença avançadas, baixa condição geral, LDH elevado, invasão de SNC e hipoalbuminemia. **Conclusão:** Nossa casuística vai de acordo com os relatos mundiais. Fatores de risco: imunossupressão prolongada e intensiva e não ter sido exposto ao EBV(mais comum em pacientes pediátricos). A detecção precoce de aumento do número de cópias/log do PCR para EBV pode ser um sinal precoce. Alguns estudos vêm investigando a presença de oncogenes como cofatores na patogênese. A redução da imunossupressão, associado a terapia baseada na característica da lesão e na condição do paciente, definem o tratamento.

772 RELATO DE DOIS CASOS DE LEUCEMIA MEGACARIOCÍTICA AGUDA: DIFERENÇAS EM CRIANÇAS COM E SEM SÍNDROME DE DOWN

Pedro HA, Gabriel LP, Silva TCPM, Feitosa ACS, Sousa AM, Azevedo AMB, Silva RSP, Aranha D, Bueno APS, Silva RF

Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: Leucemia megacariocítica aguda (LMA M7) apresenta diferenças marcantes no diagnóstico, alterações genéticas, tratamento e prognóstico em crianças com e sem síndrome de Down (SD). **Objetivos:** Descrever dois casos de LMA M7, em crianças com e sem SD. **Material e métodos:** Estudo retrospectivo, descritivo, baseado em revisão de prontuários. **Resultados:** **Caso 1** – Lactente, 11 meses, do sexo feminino, com SD foi encaminhada para o IPPMG devido a anemia e plaquetopenia em fevereiro de 2019. A paciente é portadora de S West, cardiopatia, desnutrição e hipotireoidismo. Foi internada no IPPMG em 07/03/2019 para investigação diagnóstica. No exame físico apresentava hepatoesplenomegalia moderada. No hemograma da internação a leucometria inicial era de 5.040/mm³ e a avaliação do sangue periférico mostrava blastos mielóides. Medula óssea com 11% de blastos com característica de megacarioblastos. Imunofenotipagem com infiltração de células blásticas com marcação para megacariocítico compatíveis com blastos M7. LCR não infiltrado. Iniciado protocolo ML DS 2006 (*International Cooperative Pediatric AML Study Group*). Durante tratamento apresentou mielotoxicidade importante, com intervalos prolongados entre os ciclos, e diversas intercorrências infecciosas graves. Término do tratamento em final de julho/19, seguindo em remissão completa, em recuperação nutricional, sem sequelas até o momento. **Caso 2** – Lactente, 1 ano e 4 meses, feminina, história de febre intermitente desde dezembro de 2018, internada no IPPMG dia 30/01/19 por febre, prostração e recusa alimentar. Hemograma com anemia (Hb 6,7 ul), plaquetopenia (57 mil/ul), leucocitose (21060/ul), exame físico com hepatoesplenomegalia volumosas. Laudo de mielograma com infiltração maciça com 11% de blastos com característica de megacarioblastos. Imunofenotipagem de medula óssea em 31/01/19: 35% de células com fenótipo compatível com LMA M7. LCR não infiltrado. Em tratamento protocolo BFM LMA 2012, sem intercorrências graves até o momento. Persiste com DRM positiva, sendo a última de pós-bloco HAE de 3%, sendo encaminhada para transplante de medula óssea. **Discussão:** A LMA em síndrome de Down representa 15% das LMAs, tendo como origem a própria trissomia do 21, fazendo as células hematopoéticas sofrerem mutação através do gene GATA 1, que codifica o principal fator de transcrição megacariocito eritroide. No início a maioria dos RNs com síndrome Down apresentam alterações pontuais de hemograma, uma grande parcela apresentam mielopoese anormal transitória (TAM), sendo que 28% progridem para mielodisplasia e uma porcentagem para LMA. Crianças com síndrome de Down apresentam bom prognóstico, sendo ainda melhores para crianças menores de 4 anos. Na LMA em síndrome de Down o tipo mais comum é a M7. LMA em crianças são síndromes são aproximadamente 20% de todas as leucemias na infância, e os blastos constituem no mínimo 30% do total das células nucleadas ou não eritroides da medula óssea (FAB). As LMAs tem prognóstico variável, sendo os casos de baixo risco apresentam citogenética específica, assim como

alta risco. Sendo a sobrevida dependente principalmente destas variações. Na imunofenotipagem, apresentam marcadores diversos, as M7 (Megacarioblástica) com marcadores específicos (CD41, CD42, CD61, pode ter CD36 e CD7). **Conclusão:** As LMA em pacientes com e sem síndrome de Down apresentam especificações muito características, e ambas devem ser vistas com olhar diferenciado, seguindo os protocolos específicos.

773 REMISSÃO ESPONTÂNEA DA MONOSSOMIA DO 7: RELATO DE DOIS CASOS

Feitosa ACS, Bueno APS, Silva TCPM, Pedro HA, Gabriel LP, Silva RF, Costa ES, Land MGP, Azevedo AMB, Ribeiro MCM

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

Introdução: A síndrome mielodisplásica (SMD) é uma doença hematopoética clonal, rara, representando menos de 5% das neoplasias hematopoéticas pediátricas, capaz de transformar para leucemia mieloide aguda (LMA). Entre as alterações citogenéticas, a monossomia do cromossomo 7 (-7) é a mais comum na população pediátrica, presente em cerca de 20% dos casos. Apesar dos crescentes relatos de casos de remissão espontânea em crianças, a indicação terapêutica precoce a transformação ainda é consenso. Relataremos o caso de duas crianças com SMD portadoras da monossomia que apresentaram remissão espontânea após 28 e 36 meses, respectivamente. **Objetivos:** Descrever o caso de duas crianças portadoras de SMD e -7 que apresentaram remissão citogenética espontânea. **Materiais e métodos:** Estudo retrospectivo descritivo baseado em revisão de prontuário. **Resultados:** **Caso 1:** Paciente de 5 anos atual, masculino, com início do quadro aos 4 meses com hepatoesplenomegalia e anemia aguda grave isolada (6 g/dL) com necessidade transfusional e quadro infeccioso a esclarecer. Descartada doença hemolítica, com hipótese diagnóstica inicial de aplasia pura do setor eritroide. Permaneceu internado em decorrência de eventos infecciosos sem exacerbações hematológicas, tendo sido diagnosticado com doença granulomatosa crônica. Aos 7 meses mantinha anemia isolada (8,4 g/dL) sendo, então, submetido à avaliação medular com achados citomorfológicos compatíveis com SMD e FISH positivo para -7. À época apresentava hemoglobina fetal 2,2%, hemácias normocíticas e dosagens de folato e vitamina B12 normais. Com 2 anos e 8 meses, normalizado hemograma. **Caso 2:** Paciente de 9 anos atual, feminina, com início do quadro aos 2 meses com pancitopenia grave com necessidade transfusional, submetida a avaliação medular com sinais de displasia das três séries. Não houve avaliação citogenética neste momento. Aos 4 meses, hemograma apresentava somente neutropenia, oscilando de leve a grave. Aos 9 meses foi submetida à nova avaliação medular, com displasia somente do setor granulocítico e FISH positivo para -7. Com 2 anos já apresentava hemograma normal. Ambos foram submetidos à avaliação medular seriada anual ou em caso de intercorrências, tendo apresentado remissão espontânea após 28 e 36 meses da documentação inicial, respectivamente. **Discussão:** A remissão espontânea da -7 é um achado raro com poucos casos pediátricos descritos. Apesar de conferir mau prognóstico às SMDs e, em alguns casos, indicar transplante de medula óssea mesmo antes da transformação para LMA, não existem dados suficientes que permitam prever seu desfecho. **Conclusão:** O número crescente de relatos de -7 transitória em pacientes portadores de SMD demonstra que a remissão espontânea pode não ser tão incomum. O seguimento prospectivo se mostrou promissor, apesar de um caso de recaída de doença tenha sido relatado. Como parte do acompanhamento, sugerimos hemogramas regulares e avaliação medular em caso de surgimento de citopenia.

774 REPERCUSSÕES PSICOSSOCIAIS DA HEMOFILIA PARA CRIANÇAS E ADOLESCENTES: REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

Andrade IAF^{a,b}, Coriolano MWL^b, Farias ACDN^{a,b}, Silva TF^{a,c}, Oliveira KML^b, Guimarães TMR^{a,c}

^a Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (HEMOPE), Recife, PE, Brasil

^b Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

^c Universidade de Pernambuco (UPE), Recife, PE, Brasil

Introdução: A hemofilia é uma coagulopatia hereditária recessiva ligada ao cromossomo X causada pela deficiência ou disfunção do fator VIII, na hemofilia A, ou fator IX, na hemofilia B. As manifestações clínicas se apresentam por hemorragias intramusculares e intra-articulares, ocasionando lesões musculoesqueléticas (sinovite e artropatia hemofílica), podendo causar dor, danos permanentes e incapacitantes, principalmente em crianças e adolescentes com hemofilia (CACh) grave. Segundo a literatura, três componentes podem afetar pessoas com hemofilias: 1. Atitude do indivíduo frente à sua enfermidade, sentimento de impotência frente aos sangramentos; 2. O contexto familiar de que a hemofilia interfere na relação entre os pais e irmãos; e o complexo de culpa das mães com superproteção do filho; 3. a sociedade que, por sua falta de orientação, interfere de forma negativa na adaptação do paciente na escola, trabalho e lazer. **Objetivo:** Conhecer as repercussões psicossociais da hemofilia na vida de crianças e adolescentes.

Método: Revisão integrativa sistemática realizada nas bases de dados eletrônicas: CINAHL, Medline/PubMed, Scopus, LILACS e Web of Science, utilizando os descritores *hemofilia and ajustamento social and aspectos psicossociais*. A coleta de dados ocorreu entre outubro e novembro de 2018. Os critérios de inclusão: estudos com CACh A e B até 18 anos, sem recorte temporal, artigos originais, completos e disponíveis na íntegra que abordassem a temática, nos idiomas português, inglês e espanhol. O rigor metodológico foi avaliado pelo instrumento adaptado do *Critical Appraisal Skills Programm* (CASP e CASP- Quali). **Resultados:** Verificamos um total de 25 artigos. Seguindo os critérios de inclusão, obtivemos como resultado 12 artigos, sendo 3 qualitativos e 9 quantitativos, com predominância de rigor metodológico nível A. Os anos de publicação foram entre 1960 a 2017, em periódicos dos Estados Unidos, Reino Unido, Índia, Turquia, Canadá, Chile, Holanda, nos idiomas espanhol e inglês. As repercussões psicossociais encontradas foram: 1. Conduta frente à vida (resiliência, resistência, perseverança, força, aceitação e enfrentamento); 2. Sentimentos negativos (agressividade, culpa, medo, ressentimento, baixa autoestima, déficit cognitivo); 3. Repercussões familiares (hostilidade, superproteção, disciplina rígida, ansiedade, estresse); 4. Repercussões na relação com seus pares saudáveis (esforço para esconder as diferenças, estigma, limitação nas interações). **Discussão:** Existe um número substancial de problemas relacionados às doenças crônicas e hereditárias, como dificuldade no relacionamento familiar, na interação com colegas, no rendimento escolar e no desenvolvimento de uma autoimagem positiva. Ansiedade, depressão, comportamento agressivo e medo, relacionados à natureza crônica da doença, são manifestações frequentes e especialmente em CACh frente às repetidas hemorragias e hospitalização vivenciada. **Conclusão:** CACh passam pelos estágios de desenvolvimento como a construção de sua identidade pessoal, busca por independência e escolha profissional muitas vezes com atraso no desenvolvimento. Dessa forma a qualidade de vida de CACh pode ser afetada, exigindo adaptação constante às condições crônicas de saúde. A equipe de Enfermagem deve atuar prestando uma assistência humanizada, conhecendo as repercussões e nuances que a doença pode apresentar.

775 SÉRIE DE CASOS: TRÊS LACTENTES COM DEFICIÊNCIA DE VITAMINA B12 EM UM HOSPITAL PEDIÁTRICO DO SUL DA BAHIA

Sobreira LSL^{a,b}, Rodrigues SO^{a,b}, Costa JM^{a,b}, Fernandes I^{a,b}, Braga EO^{a,b}, Santos LA^{a,b}, Aleluia MM^a, Fonseca TCC^{a,b,c}

^a Universidade Estadual de Santa Cruz (UESC), Ilhéus, BA, Brasil

^b Núcleo de Estudos em Oncologia Pediátrica de Itabuna, Itabuna, BA, Brasil

^c Grupo de Apoio a Crianças com Câncer (GACC), Hospital Manoel Novaes, Itabuna, BA, Brasil

Esta série objetivou analisar casos clínicos de três lactentes com deficiência de vitamina B12 em um hospital pediátrico do sul da Bahia. Análise retrospectiva dos prontuários de pacientes lactentes encaminhados com citopenias para o serviço de Hematologia Pediátrica confirmados com deficiência de B12 entre 2018-2019. A primeira paciente, de 19 meses, apresentava anorexia, dores abdominais, hepatomegalia, fadiga e febre. Hemograma com pancitopenia e volume corpuscular médio (VCM) normal, realizado mielograma com presença de características megaloblásticas. Diagnosticada com deficiência de vitamina B12 e com melhora após reposição, mantendo-se estável até o momento. O segundo paciente, com 9 meses de idade, apresentando vômitos pós-prandiais, icterícia, perda ponderal, obstipação, hepatoesplenome-

galia, palidez (++)/4+, tosse produtiva com expectoração esverdeada e retardo no desenvolvimento neuropsicomotor, sem febre. Hemograma com pancitopenia e VCM normal. Mielograma com presença de células com características megaloblásticas, feito diagnóstico de deficiência de vitamina B12, realizado tratamento com melhora, sendo encaminhado para o gastroenterologista para avaliação de síndrome de má absorção. A terceira criança, com 8 meses, apresentando gengivorragia, vômitos pós-prandiais e constipação. Hemograma com pancitopenia e VCM baixo, com células de padrão megaloblástico, diagnosticado com deficiência de vitamina B12, estando em tratamento até o momento. A anemia megaloblástica era considerada uma patologia rara há algumas décadas e mais relacionada a países pobres com condições socioeconômicas precárias. Todavia, estudos mais recentes mostram que a prevalência da doença está aumentando, mesmo em países desenvolvidos como a Suécia, onde as taxas de incidência chegam a 314/100 mil em algumas regiões. Esses três casos chamaram a atenção porque ocorreram em apenas dois anos e as crianças não possuíam história familiar de deficiência de B12. Além disso, como os sintomas citados são inespecíficos e mimetizam várias outras doenças, à princípio foram levantadas outras hipóteses diagnósticas, a exemplo da leucemia aguda e a histiocitose maligna, porém o diagnóstico de deficiência de B12 foi confirmado após a avaliação dos níveis séricos e a melhora com a reposição. Nessa perspectiva, é fundamental que os médicos tenham um olhar mais cuidadoso sobre a deficiência de B12 nos pacientes lactentes que apresentam os sintomas supracitados, com destaque para alterações gastrointestinais (vômitos e dores abdominais). Com isso, o diagnóstico precoce dessa patologia poderá ser realizado e as suas sequelas serão mitigadas.

776 SÍNDROME DA TROMBOCITOPENIA E AGENESIA DO RÁDIO (TAR) – RELATO DE CASO

Fonseca KKL, Machado HG, Lima CC, Andrade MN, Carvalho AB, Fernandes TT, Nascimento AFD

Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS), Belo Horizonte, MG, Brasil

Objetivo: Descrever a síndrome de TAR e suas repercussões em um recém-nascido (RN). **Material e métodos:** Os informes deste trabalho foram obtidos através de recapitulação do prontuário, análise de exames laboratoriais e revisão da literatura. **Resultados:** RN, sexo feminino, nascido de parto vaginal a termo, adequado para idade gestacional, sem riscos infecciosos e de consanguinidade. Com adequadas condições fisiológicas ao exame físico do nascimento, presença de encurtamento de MMSS com desvios das mãos, de conhecimento prévio em decorrência da ultrassonografia morfológica realizada no período gestacional. Exames ao nascimento evidenciaram plaquetopenia (119 mil/mm³), reticulócitos de 1,1%, PCR e eritrograma normais, sem pontuação do score de Rodwell. A radiografia de MMSS denotou-se aplasia radial bilateral e redução do comprimento dos antebraços. O ecocardiograma evidenciou uma CIV, sem repercussão hemodinâmica. Ao 9º dia de vida apresentou queda sérica de plaquetas (25 mil/mm³), sendo submetido a transfusões eritrocitárias, sem sucesso. Foi encaminhado para serviço especializado, onde permaneceu por 2 dias e confirmou-se o diagnóstico de púrpura amegacariocítica associada à síndrome de TAR. Após 1 mês, retornou ao serviço apresentando sangramento em coto umbilical, REG, hipocorado e discretas petéquias difusas. Exames revelaram hemoglobina com 10,4 g/dL, plaquetas com 15 mil/mm³, leucocitose (34.100/mm³) e eritroblastos elevados. Submeteu-se à internação por 7 dias, realizando novas transfusões de plaquetas e de concentrado eritrocitário. Aos 2 meses e 3 dias de vida, retornou ao serviço em choque, refratário às medidas habituais, evoluindo para óbito. **Discussão:** A síndrome de TAR é uma condição genética rara, reconhecida pela presença de malformações em membros, em especial aplasia ou ausência do rádio, relacionada à trombocitopenia hipomegacariocítica congênita ou de início precoce. A trombocitopenia idiopática, corriqueiramente severa e existente em todos os pacientes, é evidente no período neonatal precoce ou após os primeiros meses de vida, tendo como apresentações clínicas sangramentos mucocutâneo, gastrointestinais e, mais raramente, cerebrais. Inicialmente, os pacientes apresentam o número de plaquetas ainda no limite inferior normal, sendo assintomático, posteriormente a plaquetopenia se acentua, evidenciando sintomas. A redução plaquetária tende a atenuar com o tempo, aproximando-se do padrão esperado na idade adulta.

O diagnóstico é rotineiramente determinado ao nascimento, baseado em uma combinação de características clínicas, confirmado no exame radiológico, associado à constatação laboratorial da plaquetopenia. O tratamento baseia-se na atenuação dos fatores que exacerbam as manifestações hematológicas. A terapêutica da trombocitopenia consiste na transfusão de concentrado de plaquetas conforme o grau de plaquetopenia, porém, com cautela devido ao risco de alo imunização e infecções. Já o tratamento das deformidades esqueléticas inclui intervenções cirúrgicas e ações não invasivas. No paciente relatado, todas as alternativas terapêuticas hematológicas disponíveis foram realizadas, no entanto, como seu estado era crítico não houve sucesso. **Conclusão:** Portanto, conclui-se a importância da intervenção precoce da Hematopediatria nessa patologia, a fim de superar o período crítico da doença e prosperar a expectativa de vida destas crianças.

777 SÍNDROME DE BUDD CHIARI ASSOCIADA À SÍNDROME DO ANTICORPO ANTIFOSFOLÍPIDE EM CRIANÇA: RELATO DE CASO

Nunes JC^a, Vasconcelos JR^a, Oliveira RF^a, Gomes LN^b, Gomes BN^a, Nunes MDG^b, Souto CAG^c, Almeida RW^c, Matias JAG^c, Aragão RMC^a

^a Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa, PB, Brasil

^b Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba, João Pessoa, PB, Brasil

^c Complexo de Pediatria Arlinda Marques, João Pessoa, PB, Brasil

Objetivos: Relatar um caso de síndrome de Budd-Chiari associada à síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAF) em uma paciente de 2 anos de idade. **Material e métodos:** Estudo de caso do tipo observacional descritivo feito a partir da análise do segmento clínico do paciente e de exames laboratoriais e de imagem documentados em seu prontuário. **Resultados:** Pré-escolar, feminino, 2 anos, caucasiana, foi levada ao serviço de Pediatria com quadro de dor e distensão abdominal há 6 meses. No momento da internação, encontrava-se anictérica e apresentava abdome globoso com hepatomegalia palpável, sinal do piparote positivo e circulação colateral, ao exame físico. A ultrassonografia de abdome revelou fígado com textura heterogênea, ascite moderada e sinais ecográficos de hipertensão portal, vasos tortuosos intra-hepáticos, ausência de fluxo em alguns segmentos das veias hepáticas e baço homogêneo e aumentado de volume. Hemograma evidenciou: eritrócitos 4,89 milhões/mm³; hemoglobina 12,3 g/dL; hematócrito 38%; leucócitos totais 6.620/mm³, com 47% de segmentados e 43% de linfócitos; plaquetas 76 mil/mm³; albumina 4,6 g/dL; globulina 3,6 g/dL; bilirrubinas totais 1,68 mg/dL; bilirrubina indireta 1,34 mg/dL e bilirrubina direta 0,34 mg/dL; DHL 292 U/L; atividade de protrombina 49%; INR 1,90; AST 79 U/L; ALT 20 U/L; gama GT 135 U/L; fosfatase alcalina 176 U/L; mutação no gene da protrombina negativo; mutação no fator V de Leiden negativo; antitrombina 112%; proteína S funcional 101%; proteína C funcional 70%; anticardiolipina IgG, IgM inferiores a 10 GPL/MPL; homocisteína 6,5 micromol/L; sorologias para HIV 1 e 2, hepatites A, B e C, além de citomegalovírus, parvovírus B19 e vírus de Epstein Barr, foram negativas; FAN não reagente; anticoagulante lúpico com presença média do anticoagulante em testes realizados com 12 semanas de intervalo e em 3 ocasiões distintas, e de acordo com o preconizado pela *International Society on Thrombosis and Hemostasis Guidelines*, caracterizando critério laboratorial de SAF. **Discussão:** O presente caso destaca-se por estar relacionado a duas associações raras em crianças, a síndrome anticorpo antifosfolípide e a síndrome de Budd-Chiari. A presença de anticorpos antifosfolípes em crianças podem ocorrer transitoriamente após infecções virais, sem as repercussões vasculares. A síndrome de Budd-Chiari em geral é ocasionada por uma obstrução no sistema venoso de drenagem hepática, com dor abdominal, hipertensão do sistema porta, hepatomegalia e ascite, e, na maioria das vezes, de etiologia trombótica, estando intimamente relacionadas a afecções que acometem adultos tais como doenças mieloproliferativas, condições trombofílicas herdadas ou adquiridas, como a SAF, uso de anticoncepcionais hormonais orais, terapia de reposição hormonal, gravidez, estados de hiper-homocisteinemia, hemoglobinúria paroxística noturna, entre essas, estão mais associadas à infância, as trombofilias e a hiperhomocisteinemia. **Conclusão:** Concluímos que, mediante a gravidade e as implicações em longo prazo do diagnóstico e tratamento da SAF, a descrição de casos em crianças alerta para a necessidade de diagnóstico e intervenção precoces para fins de prevenção de novos eventos trombofílicos graves, bem como investigar a etiologia de base que pode ter culminado com o desenvolvimento de anticorpos antifosfolípidos.

778 SÍNDROME DE HIPERFERRITINEMIA E CATARATA HEREDITÁRIA: RELATO DE CASO

Silva JF, Júnior IOF, Grunewald STF, Ferreira AA, Souza GRM, Utsch PRC, Tavares RB, Lacordia MHFA, Haddad YAR, Neto AEH

Hospital Universitário, Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora, MG, Brasil

Introdução: A ferritina é uma proteína de fase aguda que torna-se elevada em doenças inflamatórias, neoplásicas e hepatopatias. Seus níveis normais variam entre 50-350 ug/L. A ferritina é formada por subunidades L e H, que juntas formam uma estrutura de 24 unidades ao redor do núcleo de ferro. Na síndrome hiperferritinemia-catarata hereditária, descrita como autossômica dominante, apesar de já descritos casos de novo, ocorre mutações no gene responsável pela síntese da proteína regulatória de ferro, o FLT, que gera alteração e aumento da produção da subunidade L. O aumento de subunidades L forma agregados moleculares de ferritina incapazes de transportar ferro e essas moléculas tendem a depositar-se no cristalino dos olhos, levando à formação de cataratas precoces. **Objetivo:** Relatar caso de paciente do sexo masculino de 4 anos de idade com síndrome hiperferritinemia-catarata. **Relato de caso:** Menino de 4 anos de idade, encaminhado ao serviço de Hematologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora devido a hiperferritinemia (1.056 ng/dL) em exame de rotina. O paciente apresentava-se assintomático e com exame físico sem alterações. Foi negado histórico de hemotransfusões, uso de medicamentos que contivessem ferro e tampouco histórico familiar de talassemia. Foram realizadas dosagens de ferritina em familiares de primeiro grau, que se mostraram dentro da normalidade. Exames laboratoriais realizados na admissão como função renal, hepática, sorologias e índice de saturação de ferro foram normais. Foi realizada ressonância magnética de abdome superior que não evidenciou depósito de ferro hepático, e biópsia hepática com coloração de Pearls, que não mostrou alterações. Em avaliação oftalmológica foi observada presença de vacúolos subcapsulares posteriores, sendo aventada possibilidade de síndrome hiperferritinemia-catarata. A pesquisa da mutação na região 5'UTR do gene FLT foi positiva. **Discussão:** A maioria dos casos relatados na literatura de síndrome hiperferritinemia-catarata ocorreu após propedêutica para investigação de alterações em níveis séricos elevados de ferritina. Estudos mostram que frequentemente esses pacientes são diagnosticados erroneamente como portadores de hemocromatose, o que pode levar a intervenções terapêuticas desnecessárias, como sangrias que são mal toleradas e os pacientes evoluem rapidamente com anemia. A condição deve ser rastreada em familiares quando diagnóstico é concluído. **Conclusão:** O estudo mostra um caso raro de hiperferritinemia-catarata, condição que necessita ser diagnosticada e diferenciada da hemocromatose juvenil. É necessário pensar na possibilidade diagnóstica, sobretudo em pacientes jovens.

779 SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICA DESENCADEADA PELO VÍRUS EPSTEIN-BARR

Oliveira AMLSE, Cancela CSP, Versiani CM, Praça GM, Duarte IS, Cunha LAO, Resende LL, Rezende MO, Barros NDS, Perim LP

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

Objetivos: Síndrome hemafagocítica (SHF) é rara, de alta letalidade, com apresentação clínica variável, além de sinais clínicos e laboratoriais pouco específicos. Caracteriza-se por ativação desenfreada de macrófagos e linfócitos, produção excessiva de citocinas e consequente dano tecidual, disfunção e falência de múltiplos órgãos. O relato de caso a seguir propõe discutir sobre a síndrome, sua etiologia e tratamento. **Material e métodos:** Revisão de literatura. **Descrição do caso:** Paciente de 11 anos, previamente hígido, com febre há 4 meses, dores articulares, linfonodomegalia cervical, mialgia, emagrecimento, úlceras orais episódicas, evoluiu com epigastralgia, vômitos, dispnéia, edema periorbitário e sangramento labial. Exames laboratoriais foram compatíveis com insuficiência hepática e coagulação intravascular disseminada. Diante desse quadro, suscitado de SHF e realizadas dosagens séricas de ferritina e triglicérides, além de aspirado de medula óssea. De acordo com o H-Score que estima a proba-

bilidade da síndrome baseando-se em pontuação para grau de citopenias, presença ou ausência de imunossupressão, febre, visceromegalia, níveis de triglicerídeos, ferritina, alanina aminotransferase, fibrinogênio e presença de hemofagocitose no aspirado de medula óssea, o paciente apresentou probabilidade de 99,6% SHF. Além do suporte intensivo e antibioticoterapia, infectologistas, reumatologistas e imunologistas foram chamados para acompanhar o caso. Iniciado imunossupressão com corticoterapia e imunoglobulina. Propedêutica para as causas da SHF revelaram PCR para Epstein-Barr vírus (EBV) em níveis elevados (907.784 cópias/mL), identificando o EBV como a causa da síndrome. Atualmente está em acompanhamento com a Imunologia, Hematologia e Infectologia Pediátrica, com proposta de transplante de medula óssea. **Discussão:** A SHF apresenta-se como um desafio diagnóstico, porque não há manifestação clínica ou achado laboratorial patognomônicos e os sinais são frequentemente inespecíficos. Caracteriza-se por ativação desenfreada de macrófagos e linfócitos, produção excessiva de citocinas e consequente dano tecidual, disfunção e falência de órgãos, se não tratada. É classificada como primária (genética) ou secundária (infecção, doenças hematológicas ou autoimune), sendo o EBV o principal gatilho infeccioso nas duas formas. Há um subtipo de SHF associada a condições autoinflamatórias e autoimunes como resultado de forte ativação do sistema imunológico do sistema fagocítico mononuclear: a síndrome de ativação macrofágica (SAM). Não há consenso sobre seu tratamento, mas há relatos de terapias bem-sucedidas com o uso de imunoglobulina venosa, glicocorticoides e etoposídeo em paciente com artrite idiopática juvenil. Assim, é de suma importância estabelecer o fator desencadeador para escolha do tratamento. **Conclusão:** No diagnóstico de SHF é importante sua diferenciação com processos autoimunes (SAM) e identificação do fator desencadeante. O tratamento, baseia-se na supressão imediata do processo inflamatório, além de antibioticoterapia empírica, combate ou controle do agente ou condição desencadeante e cuidado intensivo para suporte às disfunções orgânicas.

780 SÍNDROME MIELODISPLÁSICA E MONOSSOMIA DO 7 FAMILIAR

Braga PM^a, Angel A^a, Oliveira AF^b, Lopes LF^b, Braga JAP^a

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

^b Hospital de Amor Amazônia, Porto Velho, RO, Brasil

Objetivo: Relatar o caso de irmãos com monossomia do 7 e síndrome mielodisplásica (SMD). **Método:** Revisão de prontuários e da literatura médica. **Relato de caso:** Dois irmãos com 6 e 4 anos de idade (pacientes 1 e 2), encaminhados por bicitopenia. Exame físico normal, sorologias negativas e imunoglobulinas normais. Exames: (1) Hb 13 g/dL; Ht 38%; VCM 85,8; HCM 29,2; CHCM 34; RDW 17%; Leuco 3.960 (N816); plaquetas 138 mil/mm³; reticulócitos 1,5%; e (2) Hb 9,5 g/dL; Ht 34%; VCM 70,1; HCM 19,6; CHCM 27,9; RDW 20%; Leuco 4.400 (N 1060); plaquetas 229 mil; reticulócitos 2,11%. Mielograma de ambos: medula óssea (MO) hipocelular com sinais de diseritropoiese e disgranulopoiese. Um ano após com DHL: 299/216; Fe sérico 92,3/23,4; ferritina 66/65; B12 312/402; ácido fólico 9/7,20. Realizado novo mielograma, que manteve as mesmas alterações. Citogenética: monossomia do 7 e biópsias com celularidade global de 20%, megacariócitos com elementos dismórficos, sem fibrose. **Conclusão:** SMD, subtipo citopenia refratária da infância, com monossomia do 7 familiar. Mantiveram acompanhamento até serem submetidos ao transplante de MO. **Discussão:** Monossomia do 7 foi primeiramente publicada em 1964 como uma nova síndrome clínica que levava à anemia refratária. Adicionalmente, foi descrita monossomia do 7 familiar, definida como única anomalia afetando mais de 2 irmãos, reportado em 14 famílias; e também juntamente com translocações cromossômicas em uma ampla gama de tumores mieloides. A essência da monossomia 7 é um ambiente de MO propício para a expansão de um clone -7. Células com -7 têm uma relativa vantagem de sobrevivência sobre as células da MO circundante e são suscetíveis a desenvolver SMD. Ainda não se sabe quais genes situados no cromossomo 7 seriam os responsáveis pelo fenótipo da doença, mas a perda de material genético sugere a inativação de genes supressores tumorais necessários para o desenvolvimento de células mieloides normais. A SMD é um

grupo heterogêneo de doenças hematopoiéticas que acomete preferencialmente indivíduos idosos e menos de 5% das malignidades hematológicas na infância. Caracteriza-se por citopenias que afetam diferentes linhagens hematopoiéticas. A variante mais comum na criança é citopenia refratária da infância, com menos de 5% de blastos na MO, menos de 2% de blastos em sangue periférico e displasias, mais frequentemente observadas nas linhagens eritróide e megacariocítica, e normalmente apresentam celularidade marcadamente reduzida. O tratamento vai depender da gravidade da citopenia e associação com anormalidades cromossômicas. Pacientes com monossomia do 7 tem significativamente maior probabilidade de progressão para LMA do que outras anormalidades cromossômicas ou cariótipo normal. O quadro clínico é variável e 20% são assintomáticos. Diagnóstico diferencial deve ser feito com as síndromes de falência medular hereditárias. Transplante alogênico é o único tratamento curativo. **Conclusão:** A SMD e monossomia do 7 familiar é rara. Anormalidades citogenéticas estão presentes em 30% dos casos, sendo a monossomia do 7 a mais frequente, porém poucos casos são descritos na literatura acometendo irmãos. Por causa do alto risco de progressão para LMA, assim que o diagnóstico é confirmado, o transplante não pode ser adiado.

781 SÍNDROME MIELODISPLÁSICA EM PEDIATRIA: RELATO DE CASO

Godinho AC, Almeida IAB, Leite IPR, Lima MVR, Brito RF, Oliveira RHB

Hospital Santo Antônio (HSA), Obras Sociais Irmã Dulce (OSID), Salvador, BA, Brasil

Objetivo: Descrever caso de uma paciente pediátrica com anemia adquirida dependente de transfusões diagnosticada com síndrome mielodisplásica (SMD), relatando a importância do diagnóstico precoce. **Material e métodos:** Foram utilizados nessa pesquisa dados de prontuário da paciente, acompanhada no serviço de Hematologia Pediátrica do Hospital Santo Antônio das Obras Sociais Irmã Dulce, com consentimento assinado da família, e feita revisão de literatura com pesquisas bibliográficas em plataformas digitais. **Relato do caso:** Paciente L.V.S.A, 9 anos, natural e procedente de Conceição de Coité (BA), previamente hígida, iniciou 5 meses antes do internamento quadro de palidez cutaneomucosa e astenia. Avaliada em serviço de emergência, foi evidenciada anemia com necessidade transfusional. Familiares negavam febre, desconforto respiratório, hematomas, artralhas. Negava contato com agrotóxicos ou uso de medicamentos crônicos. A necessidade transfusional se tornou recorrente. Em novembro/18 foi encaminhada para Salvador para investigação. Foi realizado mielograma, em que observou presença de 2,68% de células CD34+, CD117+, com expressão anômala de CD7; precursores mieloides com expressão anômala de CD71, CD105, CD36; 0,01% de células CD34+, CD19+; 3,27% de linfócitos B; 37,21% de linfócitos T; 7,02% de células NK; 39,02% de células da linhagem granulocítica, diminuição da complexidade interna e padrão de maturação alterado. Biópsia de medula óssea com hipocelularidade absoluta, relativa e retardo de maturação. Os achados morfológicos associados ao perfil imuno-histoquímico sugerem tratar-se de síndrome mielodisplásica. Análise citogenética onde todas as metafases analisadas foram observadas, translocação envolvendo os braços curtos dos cromossomos 1 e 5, algumas com monossomia do cromossomo 5. *Deb-teste* foi negativo. A paciente foi encaminhada para serviço de referência em Barretos (SP), onde segue acompanhamento em uso de azacitidina e aguarda transplante de células-tronco hematopoiética (TCTH). **Discussão:** A SMD compreende um grupo heterogêneo de alterações malignas das células hematopoiéticas caracterizadas por displasia e celularidade variável da medula óssea, citopenias progressivas e propensão para transformação em leucemia mieloide aguda (LMA). Nas crianças, manifesta-se normalmente com citopenia de duas linhagens e raramente com anemia isolada. A SMD é uma doença hematológica rara em idade pediátrica, pode ocorrer tanto de novo e ser a primeira manifestação de uma síndrome hereditária de falência medular, ou pode ser secundária e ocorrer após quimioterapia ou radioterapia. A associação à deleção de cromossomo 5q é rara. Cerca de 20% das crianças com SMD primária podem ter um defeito genético que predispõe a desenvolver esta síndrome em uma idade mais jovem. Após o diagnóstico, é importante

encaminhar o paciente para centros de referência em SMD para realização de TCTH, procedimento que cura mais da metade das crianças com esta patologia. O conhecimento em relação à fisiopatologia e genética subjacente a esta síndrome ainda é muito limitado e à medida que este evolui novas formas de tratamento irão aparecer. **Conclusão:** A SMD compreende um grupo heterogêneo de anomalias clonais das células hematopoiéticas, é rara em crianças e adolescentes e o seu diagnóstico pode ser difícil. Pacientes com citopenias prolongadas devem realizar aspirado e biópsia de medula óssea, assim como avaliação citogenética.

782 SÍNDROME MIELODISPLÁSICA PEDIÁTRICA PRIMÁRIA: DUAS DÉCADAS DE ESTUDO CITOGENÉTICO

Lovatel VL^a, Rodrigues EF^a, Souza D^a, Kós EAA^a, Otero L^a, Tavares RC^a, Apa AG^b, Costa ES^c, Fernandez TS^a

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

^b Departamento de Hematologia, Instituto Nacional de Câncer (INCA), 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

Objetivos: A síndrome mielodisplásica pediátrica (SMD) possui uma história natural extremamente heterogênea, podendo apresentar uma forma indolente, com sobrevida alta; entretanto, 10-40% dos casos evoluem para leucemia mieloide aguda (LMA). É considerada rara na infância representando entre 2-7% de todas as neoplasias hematológicas na faixa pediátrica. No entanto, sua incidência pode estar subestimada devido às dificuldades de diagnóstico. Neste sentido, a análise citogenética continua sendo um dos pilares essenciais para o diagnóstico e prognóstico deste grupo de pacientes. Deste modo, este trabalho teve como objetivo analisar as características citogenéticas e clínicas de pacientes pediátricos com SMD primária em duas décadas de estudo e correlacionar alterações citogenéticas com a evolução para LMA. **Metodologia:** Foram estudados 152 pacientes com idade média de 8 anos, sendo 56% do sexo masculino e 44% do sexo feminino. A análise cromossômica foi realizada por bandeamento GTG e FISH. Os cromossomos foram identificados e classificados de acordo com o Sistema Internacional de Nomenclatura de Citogenética Humana de 2016. **Resultados:** Alterações citogenéticas foram observadas em 54,6% (83/152) dos casos, sendo mais frequente nos pacientes menores de 12 anos (64/100). As alterações mais observadas foram: -7 (20%), del(11)(q23) (13%) e cariótipos complexos (8,4%). O subtipo inicial, citopenia refratária da infância (CRI), representou 66% dos casos, dos quais 60% (60/100) apresentaram cariótipo normal. Os subtipos mais avançados da SMD apresentaram maior frequência de cariótipos anormais: anemia refratária com excesso de blastos (AREB) apresentou 71% (20/28) e anemia refratária com excesso de blastos em transformação (AREB-t) com 96% (23/24). A evolução de SMD para LMA esteve presente em 30,26% (46/152) dos pacientes. Segundo a estratificação citogenética pelo IPSS, 19% dos pacientes foram classificados com prognóstico desfavorável, 33% como intermediário e 48% como bom prognóstico. Já pelo IPSS-R, os pacientes foram classificados em 5% no grupo de muito desfavorável, 12% como desfavorável, 26% como intermediário, 49% como bom e 8% como muito bom prognóstico. **Discussão:** No presente estudo, a frequência das alterações cromossômicas na SMD pediátrica corrobora com os dados da literatura, assim como a monossomia de 7, observada como sendo a alteração mais frequente neste grupo de pacientes. No entanto, diferente de outros estudos, a segunda alteração mais frequente foi a del(11)(q23), estando associada a um pior prognóstico e evolução da doença. O subtipo CRI foi mais frequente comparado com os mais avançados (AREB e AREB-t). A distribuição dos nossos pacientes de acordo com os grupos de risco citogenéticos do IPSS e do IPSS-R mostrou que o IPSS foi mais condizente com o histórico de evolução para LMA. Assim, nossos resultados indicam a necessidade de mais estudos citogenéticos baseados em SMD pediátrica. **Conclusão:** A análise citogenética auxiliou no diagnóstico dos casos com suspeita de SMD pediátrica e foi uma importante ferramenta para a escolha do tratamento. Nossos resultados mostraram que as alterações cromossômicas, -7/del(7q), del(11)(q23) e cariótipos complexos apresentam impacto na evolução da doença.

783 THE GENOMICS OF ACUTE PROMYELOCYTIC LEUKEMIA IN EARLY AGE

Andrade FG^{a,b}, Sardou-Cezar I^b, Muskens IS^a, Brito PC^c, Zamperlini G^d, Terra-Granado E^b, Wiemels JL^a, Pombo-De MS^b

^a Center for Genetic Epidemiology, Department of Preventive Medicine, University of Southern California, Los Angeles, United States

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

^c Departamento de Oncologia Pediátrica, Hospital Araújo Jorge, Goiânia, GO, Brazil

^d Departamento de Oncologia Pediátrica, Hospital Infantil Darcy Vargas, São Paulo, SP, Brazil

Objectives: Acute promyelocytic leukemia (APL) is a subtype of acute myeloid leukemia characterized by the master drive PML-RAR α and distinctive cytopathology. APL seldom occurs in early childhood, suggesting a long latency for the accumulation of genomic and/or epigenomic alterations that leads to overt disease. The genomic events of early-age leukemia are mostly initiated in utero; however, they have not been explored in APL. Our aim was to perform a comprehensive variant analysis in order to describe the genomics of APL in young children (up to 2 years of age). **Material and methods:** Two patients with typical APL with PML-RAR α in early age were assessed from a dataset of the hospital-based registry from a central laboratory (Pediatric-Hematology-Oncology Program, National Cancer Institute, Brazil) that is a reference for leukemia diagnostic assistance. The paired DNA from archived neonatal blood spot and diagnosis of the two children (17 and 25 months of age at diagnosis) was analyzed by whole-exome sequencing. Somatic and germline variants were called using GATK best practices and filtered on DNA from public databases. The remaining candidate variants were visually inspected and compared between tumor (diagnostic) and normal (pre-diagnosis, at birth) samples in Ingenuity Variant Analysis (Qiagen). **Results:** The bioinformatic analyses focused on two different approaches: identification of variants present in both samples as candidate function-impacting (germline calling) and variants present in the leukemic samples that were wild type in the paired germline samples (somatic calling). The pipeline identified an average of 129 germline variants, including stop gains (3.9%), indels (7%), and single nucleotide variants (64.7%) in exonic regions, with 27.7% predicted deleterious. The filtering for selection of somatic variants did not identify significant alteration in the patient aged 17 months at diagnosis (patient #1). Patient #2 presented rare somatic variants in two genes (MSH6 and PLS3); the *in silico* analysis identified the mismatch repair pathway the top category associated with the variants ($p = 0.006$). We did not find somatic mutations in known driver genes previously associated with leukemia (i.e. FLT3, WT1, NPM1, RAS, etc.). **Discussion:** We analyzed for the first time the paired neonatal blood spot derived DNA and diagnostic samples of patients with APL in early age. The rare germline variants identified are patient-specific and may play important roles in APL predisposition. The absence/low number of somatic variants identified suggest that the short time frame is not enough for the accumulation of genomic events. APL in early age might present mediating mechanisms other than variants in exonic regions involved in leukemia transformation. **Conclusions:** The lack of exome-wide significant association indicates the particularity of etiology underlying early age APL.

784 THE PROFILE OF IMMUNOPHENOTYPE AND GENOTYPE ABERRATIONS IN SUBSETS OF PEDIATRIC T-CELL ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

Avila EPN^a, Marques LVC^a, Paiva VB^a, Andrade FG^a, Thuler LCS^b, Terra-Granado E^a, Pombo-De MS^a, Leukemia BCSGOA^c

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

^b Divisão de Pesquisa Clínica, Centro de Pesquisa, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^c Grupo Brasileiro de Estudo Cooperativo da Leucemia Aguda do Lactente, Brazil

Aim: T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL) is a biologically heterogeneous malignancy that reflects the stage of T-cell

differentiation arrest. Unlike B-cell precursor ALL, in which the immunophenotype-genotype association profile is well established as outcome predictors, T-ALL still needs further investigation. We have revisited a cohort of pediatric T-ALL in order to test if immunophenotypes associated with molecular alterations would predict the patient's outcome. **Materials and methods:** Three hundred and sixty-five T-ALL cases (< 19 years) sent to the Pediatric Hematology-Oncology Program, Research Center, Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, Brazil, for diagnostic tests (2005-2018) were reviewed in this study. In all cases, the immunophenotyping by multiparametric flow cytometry was performed. Genetic mutations, translocations and copy number alterations were identified through Sanger sequencing, RT-PCR, and multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) probe mix P383-A1. To compare the distribution of demography, clinical variables, cellular and molecular alterations between T-ALL subtypes, we have used the χ^2 test. The probability of overall survival (pOS) (60 months) and differences between T-ALL survival distributions were determined by Kaplan-Meier and log-rank test, respectively. The multivariate Cox proportional hazard regression method was used to determine the independent prognostic factors. All p-values were two-sided using significance level of 0.05. **Results:** We defined 8 immunophenotypic T-ALL subtypes through multiparametric flow cytometry: early T-cell precursor (ETP, n = 33), immature (n = 39), early cortical (n = 18), cortical (n = 51), late cortical (n = 60), CD4/CD8 double negative mature (n = 31), double positive mature (n = 35), and simple positive mature (n = 33) T-ALL. Deletions (del) or amplifications (amp) in at least one gene were observed in 87% of cases. The most frequent gene alterations were *CDKN2A/B^{del}* (71.4%), *NOTCH1^{mut}* (47.6%) and *FBXW7^{mut}* (17%). ETP-ALL had frequent *FLT3^{mut}* (24.2%), while *CDKN2A/B^{del}* were rarely found (p < 0.001). ETP and immature T-ALL subtypes were enriched with alterations in epigenetic regulators *EZH2*, *SUZ12*, and *PHF6* (p < 0.001). The early cortical T-ALL subtype had high frequencies of *NOTCH1^{mut}* and *IL7R^{mut}* (71%, 28.6%, respectively). Mature T-ALL with double positive CD4/CD8 had the highest frequencies of *STIL-TAL1* (36.7%), *LEF1^{del}* (27.3%), and *CASP8AP2^{del}* (22.7%), whereas mature DN T-ALL N/ *KRAS^{mut}* (26%) (p < 0.05). The median time of OS of the whole cohort was 42.7 months (95% CI: 39.5-46.2; 5-years pOS 62%). Only *STIL-TAL1* (pOS 47.5%) and *NOTCH1^{WT}/FBXW7^{WT}* (pOS 55.3%) are predictors of poor T-ALL outcomes. **Discussion:** Overall, 87% of the patients have harbored genetic aberrations in different frequency rates. The frequencies of recurrent genetic mutations and rearrangements in our whole T-ALL cohort were in agreement with other clinical data described in the literature. The subsets of T-ALL are characterized by distinct molecular profiles, as ETP-ALL and mature T-ALL subtypes, classified according to CD4 and CD8 expression. Nevertheless, immunophenotypic subtypes, classified based on T-cell differentiation, were not predictive for outcome. **Conclusion:** Our results identified 8 T-ALL subgroups that are characterized by distinct molecular profiles. The mutations in *NOTCH1/FBXW7* and *STIL-TAL1* rearrangement had a prognostic impact independent of immunophenotype.

785 TROMBOCITOPENIA IMUNE SECUNDÁRIA A INFECÇÃO POR CITOMEGALOVÍRUS

Ribeiro ALS, Torres JRD, Angel A, Hokazono M, Ferrarini MAG, Braga JAP

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

Objetivo: Descrever a apresentação clínica de trombocitopenia imune (PTI) refratária a tratamento com imunoglobulina (IGIV) e corticoterapia em paciente com infecção aguda por citomegalovírus (CMV), com resposta após tratamento combinado de ganciclovir (GCV) e IGIV. **Método:** Revisão de prontuário médico e da literatura científica. **Relato do caso:** Menino, 9 anos, previamente hígido, admitido em pronto-socorro, com epistaxe volumosa, petéquias e equimoses há 2 dias, sendo realizado o tamponamento nasal. Exames: Hb 9,1 g/dL; Ht 26,4%; leucócitos 10.600/mm³ (diferencial normal); plaquetas 1 mil/mm³; coagulograma normal. Foram coletadas sorologias virais e iniciado IGIV 1 g/kg. Após 48 horas da primeira dose de IGIV apresentava plaquetas de 4 mil/mm³. Mielograma: ausência de blastos, hiperplasia eritroblástica e megacariocítica. Devido à recorrência de epistaxe, além de hematêtese, realizada nova dose de IGIV 1 g/kg e pulsoterapia

com metilprednisolona 30 mg/kg/dia por 3 dias. Após término da pulsoterapia, iniciado desmame do corticoide, com plaquetas de 10 mil/mm³. Devido à persistência de episódios intermitentes de epistaxe e sorologia positiva para CMV, com quantificação de DNA viral de 4.255 cópias, iniciado GCV. No D7 do antiviral o paciente ainda mantinha contagem plaquetária de 7 mil/mm³, sendo iniciado um novo ciclo de IGIV combinada ao GCV, com plaquetas após 48 horas de 28 mil/mm³; 5 dias após, com plaquetas de 69 mil/mm³. Alta após 21 dias de GCV, sem novos sangramentos, plaquetas de 101 mil/mm³ e carga viral indetectável. **Discussão:** O CMV é conhecido por causar infecções em indivíduos imunossuprimidos, com quadros muitas vezes exuberantes. Em imunocompetentes, usualmente a apresentação é assintomática ou possui caráter benigno, porém é um agente-gatilho presente em cerca de 30% dos casos de PTI. No entanto, é necessário distinguir a trombocitopenia associada à infecção ativa pelo CMV da PTI induzida pós-CMV, tarefa difícil, considerando sua fisiopatologia ainda incerta. Teorias sobre tal mecanismo são sugeridas, como desregulação imune; infecção direta de megacariócitos; produção de citocinas inibidoras pelos leucócitos infectados e células do estroma medular; supressão de hematopoiese de células progenitoras; produção de plaquetas disfuncionais e indução de dano vascular. Relatamos o caso de uma criança previamente hígida que desenvolveu trombocitopenia grave associada à infecção aguda por CMV, sem resposta ao tratamento usual de PTI, com IGIV e corticoterapia, bem como quando utilizado GCV em monoterapia. Quando adotada, a terapêutica combinada de GCV e IGIV houve desfecho favorável, demonstrando que o acometimento dos megacariócitos pelo vírus é tão relevante quanto o mecanismo imunológico de destruição periférica das plaquetas em alguns pacientes. **Conclusão:** A trombocitopenia induzida pela CMV é mais complexa que a PTI secundária relacionada à infecção, sendo a terapia antiviral necessária em alguns casos. Entretanto, no presente caso, foi necessária a combinação de terapia combinada para uma resposta adequada.

786 TROMBOSE VENOSA EXTENSA SECUNDÁRIA À DOENÇA FALCIFORME: RELATO DE CASO

Vilela TS, Angel A, Braga JAP

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

Introdução: A presença de fenômenos tromboembólicos em pediatria é muito rara e a doença falciforme apresenta os três principais pilares que propiciam a sua ocorrência. **Objetivos:** Relatar o caso de uma paciente com doença falciforme e trombose venosa extensa. **Método:** Levantamento de prontuário da paciente durante internação. **Relato de Caso:** Trata-se de paciente do sexo feminino com 15 anos de idade com queixa de dor no membro inferior direito de forte intensidade, em uso contínuo de hidroxiureia na dose de 19 mg/kg/dia e anticoncepcional oral. Ao exame físico inicial apresentava dificuldade e dor à flexão, extensão e rotação de coxa direita, dor à palpação e aumento de temperatura do membro inferior direito comparado ao membro contralateral, com pulsos cheios e simétricos. A ultrassonografia com Doppler do membro inferior evidenciou trombose profunda das veias femoral, poplítea, fibulares, tibiais posteriores e gastrocnêmias mediais à direita e trombose venosa profunda com sinais de recanalização das veias femoral comum e ilíaca externa à direita. A veia cava inferior e ilíacas comuns não apresentavam sinais de trombose. Iniciada anticoagulação e discutida necessidade de filtro de veia cava na intenção de evitar tromboembolismo pulmonar, porém a cirurgia vascular descartou este procedimento. Repetida imagem ultrassonográfica em uma semana com presença de sinais de recanalização mais intensos. Teve alta com anticoagulação oral e está em investigação ambulatorial para trombofilia. **Discussão:** Em pediatria, é sabido que as principais causas associadas a tromboembolismo são o uso de cateter venoso central, sepse, imobilidade, neoplasias e cirurgias. No entanto, a paciente em questão não apresentava nenhuma dessas alterações, tendo como risco para desenvolvimento de trombose venosa profunda apenas a doença de base e o uso recente de anticoncepcional. A doença falciforme é por si só um fator causal para tromboembolismo por preencher os critérios conhecidos da tríade de Virchow. O risco de tromboembolismo venoso é cerca de duas vezes maior em pacientes com doença falciforme e de tromboembolismo pulmonar quatro vezes mais. Apesar destes dados refletirem os riscos da população adulta, eles são sufi-

cientes para confirmar que a doença falciforme tem sua contribuição para o desenvolvimento do tromboembolismo venoso no caso da paciente relatada. O uso de anticoncepcional oral é um contribuinte por ativar fator tecidual e estimular fatores procoagulantes, entretanto seu uso não pode ser considerado o único fator relacionado à manifestação do tromboembolismo venoso nesta paciente. Considerando os riscos e benefícios, uma vez que a paciente também faz uso de hidroxiureia, foi optado na alta hospitalar o retorno do anticoncepcional oral pela equipe da ginecologia e seguimento com a especialidade para considerar outros métodos contraceptivos. **Conclusão:** A doença falciforme é uma enfermidade trombogênica. Nos pacientes em uso de anticoncepcional e dor em membros ou dispneia e hipoxemia deve-se sempre considerar como diagnóstico diferencial o tromboembolismo.

787 UM RARO CASO DE HIPOPLASIA MEDULAR CONGÊNITA COM SIDEROBLASTOS EM ANEL E VACUOLIZAÇÃO DOS ERITROBLASTOS

Salles TJM^a, Nascimento GC^b, Peixoto NC^b, Veras G^b, Serur IP^b, Barbosa IP^c, Lima RS^c, Souza JLC^a, Borges MLR^{a,d}, Santos DF^e

^a Centro de Onco-hematologia Pediátrica (CEONHPE), Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC), Universidade de Pernambuco (UPE), Recife, PE, Brasil

^b Liga de Hematologia, Universidade de Pernambuco (UPE), Recife, PE, Brasil

^c Liga de Hematologia, Faculdade de Medicina de Olinda (FMO), Olinda PE, Brasil

^d Programa de Pós-graduação de Genética, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

^e Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (HEMOPE), Recife, PE, Brasil

Objetivos: Relatar as características clínicas e laboratoriais de um lactente com grave anemia desde o nascimento, que progrediu para pancitopenia, cujos exames hematológicos foram sugestivos da síndrome de Pearson. **Materiais e métodos:** As informações foram obtidas a partir do prontuário e do acompanhamento clínico do paciente no Centro de Oncologia Pediátrica da Universidade de Pernambuco, em Recife. **Resultados:** S.P.R.L.S, 3 meses, masculino, ruivo, admitido com importante palidez desde o 1 mês de vida, foi internado para receber hemotransfusão com concentrado de hemácias. O hemograma mostrava apenas anemia, foi realizada punção aspirativa da medula óssea, que revelou hiperplasticidade com eritropoiese monoblastica (10%), a granulopoiese e a megacariopoiese era hiperplástica, sendo diagnosticado como Blackfan-Diamond e iniciada corticoterapia. Após 1 mês sem melhora, observou-se plaquetopenia e granulopenia, presença de poiquilocitose: queratócitos e esferócitos. Nova punção mostrou medula difusamente hipocelular, granulopoiese desviada para esquerda e parada maturativa dos eritroblastos pronormoblastos, ambos com vacúolos citoplasmáticos, histiócitos com hemofagocitose e diminuição com predomínio dos precursores megacariocíticos. A reação de Pearls revelou diversos sideroblastos em anel (70%) e a função hepática, renal e pancreática foram normais, mas lactato sérico elevado. A pesquisa de fragilidade cromossômica, com a mitomicina C e o cariótipo medular não mostraram anormalidades. O paciente foi diagnosticado como síndrome de Pearson e tratado com hemax, granulokine, vitamina B12, ácido fólico, complexo B e vitamina D, sem melhora. Foi mantido com transfusão programada a cada 21 dias associada ao desferal. Atualmente, o paciente está com 13 meses, importante pancitopenia, estável, em uso de coenzima Q10, ácido fólico, vitaminas do complexo B e D e regime de hemotransfusão. **Discussão:** A síndrome de Pearson (SP) resulta de uma mutação esporádica espontânea com deleção do DNA mitocondrial. Tal mutação também ocorre na síndrome de Kearns-Sayre (SKS) e na oftalmoplegia externa crônica progressiva (OCEP). A SP é caracterizada por uma anemia macrocítica refratária com sideroblastos em anel, vacuolização dos precursores da medula óssea e disfunção do pâncreas exócrino atingem neonatos e lactentes, como no caso descrito, e costuma ser fatal, com óbito antes dos 3 anos de idade, seja por acidose metabólica, septicemia ou insuficiência hepatocelular. A história natural é uma anemia tipicamente dependente de transfusão até o fim da primeira infância e disfunção exócrina do pâncreas. Os sobreviventes posteriormente apresentam a SKS, com desaparecimento das

anormalidades hematológicas. O diagnóstico é difícil, sendo recomendado o estudo molecular do DNA mitocondrial na biópsia muscular ou outro órgão envolvido. O maior estudo (com 30 pacientes) recomenda suspeita da SP em crianças com pancitopenia, tubulopatia, acidose metabólica e retardo de crescimento, mesmo na ausência de deficiência pancreática exógena. Até o momento não há tratamento efetivo. **Conclusão:** Diante do caso, observa-se que a síndrome de Pearson é uma rara e fatal condição pediátrica. A importância desse relato é dar informações clínicas e sobre a evolução do paciente, estimulando pesquisas na comunidade científica a buscar tratamentos efetivos que visem a cura da doença.

788 USO DO RITUXIMAB NA PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA IMUNOLÓGICA REFRATÁRIA GRAVE NA ADOLESCÊNCIA: UM RELATO DE CASO

Silva VSF^a, Omori PY^b, Leite DB^x

^a Universidade do Grande Rio Professor José de Souza Herdy (UNIGRANRIO), Duque de Caxias, RJ, Brasil

^b Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ, Brasil

^x Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (HEMORIO), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: Púrpura trombocitopênica imunológica (PTI) é conceituada ao apresentar trombocitopenia mediada por lise por autoanticorpos. O diagnóstico é definido por história, exame físico, hemograma e análise do sangue periférico com a exclusão de outras causas de trombocitopenia, além de sorologias associadas. As manifestações clínicas decorrem de púrpuras e de outras hemorragias, especialmente em mucosas como epistaxes e menorragia. **Objetivo:** Apresentar um desfecho positivo no tratamento da PTI refratária grave na adolescência com o uso do rituximab. **Metodologia:** Revisão de prontuário com levantamento de dados clínicos, laboratoriais, exames complementares e revisão da literatura. **Resultados:** Adolescente, 16 anos, feminino, já diagnosticada em 2010 com PTI, atendida no serviço de Hematologia em junho/2016 com trombocitopenia, anemia, história de metrorragia, tontura e fraqueza. Realizado tratamento inicial com imunoglobulina e corticoide sem resposta. Feito aspirado e biópsia de medula óssea em razão da falha terapêutica, para afastar outros diagnósticos diferenciais. Em uso de anticoncepcional contínuo, porém metrorragia persistente. Resultado do hemograma: Hb: 5,23 g/dL; Ht: 17,7%; leucometria: 10.800/mm³; plaquetas: 5.100/mm³. Exame físico apresentou hematomas e petéquias difusas principalmente em membros. Sem outras alterações. Prescrito ácido tranexâmico; levonogestrel + etinilestradiol e ácido fólico. Durante a internação, apresentou insuficiência renal aguda devido às intensas hemorragias, insuficiência hepática aguda pelo uso do estrogênio e evoluiu para um quadro de sepse por infecção do cateter venoso central. Além disso, permanecia com metrorragia intensa e sangramento gengival importante. Foi iniciado, portanto, rituximabe 688 mg EV pela refratariedade a outros tratamentos e prescrito Zoladex® 3,6 mg por via intramuscular, dose única, uma vez por mês por 6 meses. Paciente teve alta hospitalar após 43 dias de internação sem sangramentos, insuficiência renal e hepática revertidas e hemodinamicamente estável. **Discussão:** O tratamento da PTI inclui o uso de corticoide, a esplenectomia, e o uso de imunoglobulina intravenosa em alta dose. Os casos refratários a esses tratamentos recebem tratamentos alternativos que incluem agentes imunossupressores tais como azatioprina, ciclofosfamida, alcaloides da vinca, ou outros medicamentos como o danazol. Mais recentemente, disponível no Brasil, a medicação eltrombopague olamina, que é um agonista do receptor de trombopoietina (TPO) utilizado para o tratamento de trombocitopenias em pacientes adultos e pediátricos acima de 6 anos. O rituximab, um anticorpo monoclonal dirigido contra o antígeno CD20 dos linfócitos B, que causa importante redução na população dessas células, vem sendo utilizado em pacientes com PTI refratária. Ele é administrado através de infusão semanal de 375 mg/m². A resposta é duradoura em cerca de 30% dos casos tratados inicialmente com essa droga e os pacientes que recaem podem novamente apresentar resposta a novo ciclo. **Conclusão:** O uso do rituximab parece ser uma boa opção de tratamento da PTI refratária, em casos graves, na adolescência. Entretanto, a ausência de um consenso aliado à necessidade de um tratamento individual nesta faixa etária justifica a exposição e debate do caso.