

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

de desenvolvimento de LLA. **Material e métodos:** Foi realizado um estudo genotípico (caso-controle). Os casos elegíveis são crianças com ≤ 12 anos de idade, cujas amostras foram enviadas de 8 centros de tratamento participantes do projeto EMILI no período de 2012 a 2019. Crianças com síndromes genéticas foram excluídas. O grupo controle é constituído por doadores de sangue de cordão umbilical (BSCUP). As genotipagens foram realizadas com as técnicas de análise de dissociação em alta resolução (HRM) e Taqman qPCR. Equilíbrio de Hardy-Weinberg (EHW) foi testado pelo método de Qui-Quadrado. Testes de regressão logística foram aplicados com razão de chances (OR) e Intervalos de Confiança de 95% (95% IC) calculados com modelos dominante e recessivo ajustados (cor de pele). **Resultados:** Foram incluídos no estudo 918 casos de LLA com predomínio de LLA de células precursoras B (LLAcpB: 84,9%). Os grupos caso e controle diferiram quanto à cor de pele ($p < 0,001$), e por isso, as análises foram ajustadas para essa variável. Os controles estão em EHW para as variantes (CRHR1 rs242942, $p = 0,58$; NR3C1 rs41423247 $p = 0,42$). O polimorfismo em CRHR1 rs242942 não alterou o risco para LLA. Meninas com genótipo GC e no modelo dominante para NR3C1 rs41423247, tiveram um aumento de risco próximo a significância (adjOR = 1,51; 95% IC 0,96–2,36; $p = 0,07$; e adjOR = 1,43; 95% IC 0,94–2,18; $p = 0,09$; respectivamente). Ainda, a combinação dos genótipos CRHR1 rs242941 (TT) e NR3C1 rs41423247 (GC), estão positivamente associadas ao risco de LLA (adjOR = 2,07; 95% IC 1,01–4,24; $p = 0,04$). **Discussão:** Nossos resultados adicionam mais evidências na hipótese adrenal, com a plausibilidade biológica da susceptibilidade genética de caráter poligênico nas vias de patogênese da LLA. O polimorfismo rs41423247 está localizado no íntron 2, e embora o seu mecanismo de ação não esteja claro, pode estar ligado ao desequilíbrio de ligação com outras variantes. Portadores do alelo G de NR3C1 rs41423247 apresentam maior sensibilidade à ação de cortisol, que leva à imunossupressão e apoptose de clones pré-leucêmicos. Já o alelo polimórfico confere menor resposta à ação desse hormônio. Indivíduos que simultaneamente carregam alelos variantes para CRHR1 rs242941 e NR3C1 rs41423247 apresentam menor estímulo à síntese e menor atividade de cortisol, o que pode prejudicar a eliminação de células pré-leucêmicas. Nosso estudo é o primeiro a testar a hipótese adrenal e risco de LLA no contexto de susceptibilidade genética. **Conclusão:** A ocorrência das variantes genéticas CRHR1 rs242942 e NR3C1 rs41423247 está positivamente associada ao risco de LLA em crianças brasileiras.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.599>

INFILTRAÇÃO DO LÍQUIDO CEFALORRAQUIDIANO POR BLASTOS EM UMA COORTE DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA: ASSOCIAÇÃO COM RECAÍDA E ÓBITO

MAL Carvalho^a, JEAT Aguiar^a, TP Fraga^a, IX Duarte^b, TS Barros^a, SS Viana^a, R Cipolotti^a

^a Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, SE, Brasil

^b Laboratório Patologika, Aracaju, SE, Brasil

Objetivos: Determinar a taxa de infiltração por blastos leucêmicos em Líquido Cefalorraquidiano (LCR) em crianças e adolescentes com Leucemia Linfóide Aguda (LLA) e avaliar associação com recaída e óbito. **Material e métodos:** Estudo de coorte realizado em serviço público de referência em Oncologia Pediátrica. Foram incluídos crianças e adolescentes com idade inferior a 19 anos e diagnóstico de LLA entre janeiro de 2016 e julho de 2021, que estavam iniciando o tratamento conforme o protocolo BFM-2009. Foram excluídos pacientes com dados incompletos ou que foram a óbito antes da primeira punção lombar. As amostras de LCR foram colhidas por punção lombar quinzenalmente nas primeiras quatro semanas de tratamento e a cada quatro semanas nos seis meses seguintes. Na fase de manutenção foram colhidas mais seis amostras, uma a cada quatro semanas, e uma amostra ao final do tratamento. As amostras foram encaminhadas ao laboratório imediatamente após a coleta, citocentrifugadas e preparadas em quatro lâminas, que foram coradas e analisadas por um patologista e um hematologista. O teste Qui-Quadrado foi usado para avaliar associações entre variáveis categóricas. O nível de significância foi 5%. **Resultados:** Foram incluídos 105 pacientes, com predomínio do sexo masculino (58,95%), idade entre 2 e 10 anos incompletos (55,79%) e imunofenótipo B (85,26%). A letalidade entre os pacientes portadores de LLA neste estudo foi de 40%. Foram 95 os pacientes que tiveram as amostras de LCR coletadas desde o diagnóstico e foi encontrada taxa de infiltração blástica em SNC de 20%. A taxa de mortalidade entre os pacientes com resultado positivo da citologia do LCR ao diagnóstico foi de 78,95%, sendo a principal causa de óbito a recaída da doença. Entre os pacientes sem infiltração de LCR a principal causa de óbito foram infecções. Comparando-se os grupos com e sem infiltração de SNC, foi encontrada associação entre a presença de blastos em LCR e piores desfechos: recaída ($p = 0,004$), óbito ($p = 0,0001$) e óbito por recaída ($p = 0,04$). **Discussão:** A taxa de infiltração de LCR foi superior à observada na literatura. Entretanto, estudos mostram taxas semelhantes quando o método utilizado foi citometria de fluxo, sugerindo que, quando realizada de forma sistematizada e por profissionais capacitados, a citologia convencional apresenta sensibilidade semelhante a métodos diagnósticos mais sofisticados. Houve também associação entre o resultado da citologia do LCR e óbito, recaída e óbito por recaída, o que está de acordo com estudos anteriores que sugerem que a infiltração blástica no SNC está relacionada a diminuição da sobrevida geral dos pacientes com LLA. **Conclusão:** A citologia convencional, um método de baixo custo e fácil acesso, indicou que a presença de blastos no SNC está associada a maior taxa de recaída e óbito em crianças e adolescentes com LLA.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.600>

ANEMIA APLÁSTICA EM PEDIATRIA: DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

AL Fernandes, J Pinto, C Figueiredo, N Santos, V Campos, AC Nascimento, C Bento, L Costa, F Werneck, P Moura

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