

EVOLUÇÃO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA B PH+ COM t(9;22;17)(Q34;Q11.2;P13): RELATO DE CASO

Fernanda Vaz ^{a,b}, Roberia M. de Pontes ^b, Felipe Magalhães Furtado ^b, Shélida V. Braz ^b, Anna Carolina Silva Dias ^b, Larissa Lemos ^b, Ana Letícia Dias de Oliveira ^b, José Córdoba Martins ^c, Raquel Toscano ^c, Isis Quezado Magalhães ^c, Ricardo Camargo ^b

^a Faculdade de Saúde, Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil

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

^c Serviço de Oncohematologia, Hospital da Criança de Brasília José Alencar, Brasília, DF, Brasil

Março de 2017, paciente sexo feminino, 9 anos de idade foi atendida no ambulatório de oncohematologia pediátrica com quadro de dor abdominal e leucocitose. Hemograma evidenciava Hb 13,7 g/dL; HTC 38,9%; Leucócitos 52.100 mm³, segmentados 17%, linfócitos 36% e blastos 47%; plaquetas 147.000 mm³; LDH 825 U/L. A imunofenotipagem de medula óssea detectou 48,3% de blastos linfóides com expressão de CD45/cCD79a/CD19/CD34/CD10/CD22/CD58/nuTdT(frac)/CD38, sem a expressão de marcadores mielóides, sendo compatível com LLA B comum. Foi detectada a fusão BCR/ABL1 (p190) e dupla deleção no gene IKZF1 pelas técnicas moleculares RT-PCR qualitativa e MLPA, respectivamente. A citogenética convencionou detectou a translocação t(9;22)(q34;q11.2;p13) e a adição de um braço longo no cromossomo 17 em 13 das 18 metáfases estudadas. A paciente realizou o tratamento quimioterápico de acordo com o protocolo LLA BFM 95 adaptado, adicionado ao uso de inibidor de tirosina quinase (Imatinib). Após um mês do tratamento quimioterápico a paciente apresentou Diabetes Mellitus secundário ao corticoide e intolerância ao inibidor de tirosina quinase utilizado, sendo necessário modificá-lo para o Dasatinib. As pesquisas de doença residual mínima (DRM) foram negativas durante o tratamento e ao término. A paciente permaneceu em remissão clínica completa e medular por 23 meses, quando retornou para avaliação devido a evidência de hepatomegalia e hiperleucocitose com presença de blastos em sangue periférico, associado à plaquetopenia. Realizado os exames de diagnósticos. O Mielograma evidenciou 27,5% de células blásticas com polimorfismo celular. A imunofenotipagem revelou 40,02% de blastos com complexidade intermediária a alta, correspondendo a três populações que expressam CD19/CD45(frac)/CD66c/CD13(frac), destas 21,81% apresentavam expressão de CD10, CD19, CD33(frac)/CD34/CD38(frac)/CD79a/CD81(frac)/HLA-DR; 15,31% expressando CD33(frac)/CD34(frac)/CD38(frac)/CD79a; 2,91% expressando CD33(forte)/CD34/CD36(parcial)/CD38(forte)/cCD79a(parcial), CD81(frac), CD117, CD123, HLA-DR e MPO. O estudo imunofenotípico foi compatível com Leucemia Aguda de Fenótipo Ambíguo Linfóide B/Mielóide. Confirmou-se novamente por RT-PCR qualitativa a fusão dos genes BCR/ABL1. A pesquisa de mutação no domínio tirosina quinase de ABL1 não identificou alterações. A citogenética convencional encontrou em 50% de células a t(9;22) e em 10% de células t(9;22;17)(q34;q11.2;p13).

Foi instituído a partir do diagnóstico da recidiva medular tardia isolada o tratamento pelo protocolo SJCRH-ALL R16+Dasatinib. As pesquisas de DRM realizadas no pós-indução, pré-transplante e 6 meses pós-TMO foram negativas. Apesar da t(9;22)(q34.1;q11.2) ser a alteração genética mais comum observada nas leucemias agudas com fenótipo misto, é um subtipo raro, correspondendo a <1% de todas as leucemias agudas. Ocorre em crianças e adultos, sendo mais comum em adultos. Trata-se de um grupo heterogêneo de leucemias agudas com fenótipo e base genética complexos, cujo desafio está no estabelecimento de critérios diagnósticos bem definidos, pois há a necessidade da exclusão de outros subtipos de leucemia que expressam marcadores de células B. A imunofenotipagem por citometria de fluxo multiparamétrica é fundamental para a identificação das leucemias de fenótipo misto e no diagnóstico diferencial de outras doenças linfoproliferativas. Além disso, uma abordagem citogenética-molecular criteriosa e precisa é importante e complementa o diagnóstico, permitindo um melhor prognóstico, além de identificar os subtipos genômicos que permitirão a utilização de terapias alvo-específicas.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.03.003>

ABSENT CD33 IN AML PATIENTS: FROM DIAGNOSIS TO FOLLOW-UPS

Leticia O. Marani ^a, Amanda Costa ^{a,b}, Fernanda B. Silva ^a, Maria Izabel A. Madeira ^a, Priscila S. Scheuchner ^a, Josiane L.S. Schiavinato ^a, Ana Silvia G. Lima ^a, Katia B.B. Pagnano ^c, Bruno K. Duarte ^c, Sylvie Freeman ^d, Eduardo M. Rego ^e, Fabiola Traina ^a, Lorena L. Figueiredo-Pontes ^a

^a Divisão de Hematologia, Departamento de Imagens Médicas, Hematologia e Oncologia Clínica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brazil

^b Division of Hematology and Oncology, Department of Medicine, UAB Comprehensive Cancer Center, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, United States of America

^c Hemocentro, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil

^d Institute of Immunology and Immunotherapy, University of Birmingham, Birmingham, United Kingdom

^e Medicina Interna, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil

Background: Despite recent advances and development of new therapeutic targets and personalized medicine, acute myeloid leukemia (AML) treatment remains defiant. Identification of residual leukemic cells (measurable residual disease -MRD) by Multiparametric Flow Cytometry has been a fast and effective tool, but disease heterogeneity makes MRD assessment a clinical challenge, especially in cases with uncommon features, needing clinical and technical expertise to be accurately performed and interpreted. **Aims:** To emphasize how absent CD33

expression impacts on interpreting MDR in AML. **Methods:** We report three clinical cases of AML with absent CD33 assessed for FLT3 and NPM1 mutation, RUNX1/RUNX1T1 and CBF-MYH11 rearrangements, karyotype and an 8-color panel immunophenotyping (Table 1). Empty gating strategy was used to identify LAIPs (Leukemia Associated-Immunophenotype), different from normal and leukemic stem cells, compared to healthy and regenerating non-AML bone marrow (BM) from diagnosis and follow up (Figures 1 and 2). Assays were performed at the Hematology Laboratory of Ribeirão Preto the Medical School, University of São Paulo, in accordance to Local Ethical Boards. **Results:** Patient's demographic and clinical data are summarized on Table 2. MFC revealed completely negative CD33 from diagnosis to follow-ups. Treatment consisted of 2 induction cycles (cycle 1: 3 days of Daunorubicin 60 mg/m² and 7 days of cytarabine 200 mg/m²; cycle 2: 6 days of cytarabine 1 g/m² twice a day). Consolidation consisted of 1 or 2 cycles of 6 days of cytarabine 1 g/m² twice a day. BMs were obtained at diagnosis, after 1st and 2nd induction, after 1st and 2nd Consolidation, and 3, 9, 12 and 15 months after consolidation of chemotherapy. Even with different number of follow-ups for each patient, time analysis was preserved. Complete remission (complete or incomplete) was achieved by day 30 after 1st induction and no change in the outcome was reported, even though an altered maturational phenotype persisted with complete absent CD33 expression, during and after treatment, suggesting a very rare polymorphism of CD33 receptor that mimicked MRD positivity. Since CD33 is a common myeloid antigen expressed on malignant blasts in AML, it is prominent evaluate and carefully analyze this marker, once is known that polymorphisms, for example, rs12459419 can affect CD33-antibody conjugated based therapy. CD33low blasts are associated to a more mature AML and its high expression is related to adverse landscapes in pediatric AML, highlighting the importance of CD33 evaluation. Regarding vulnerable steps of MRD assessment, Post –analytical phase must embrace a set of standards in order to prevent report errors. Here we present three cases of AML with absent CD33 from diagnosis till follow-ups visits. CD33 absence mimics positivity for MRD studies. This data emphasizes the importance of caution in MFC analysis and correlation of diagnostic and follow-ups results and interpretation, as constant training of the team.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.03.004>

LACTANTE COM SÍFILIS CONGÊNITA E LEUCEMIA DE CÉLULAS PRECURSORAS MIELOIDE/NATURAL KILLER

Rossana Suelle Nascimento dos Santos,
Tereza Cristina Teixeira da Fonseca,
Mecneide Mendes Lins, Norma Lucena-Silva

Serviço de Oncologia Pediátrica do Instituto de
Medicina Integral Professor Fernando Figueira
(IMIP), Recife, PE, Brasil

Introdução: A Leucemia de células precursoras Mieloides/Natural Killer (NK) é rara, geralmente com comprometimento de linfonodos e massa de mediastino, o diagnóstico é feito a

partir da presença de blastos com morfologia de LMA-M0 ou minimamente diferenciada e fenótipo: CD7⁺/CD56⁺/CD3⁻/CD34⁺, com positividade para algum dos antígenos mieloides (CD13 ou CD33) e ausência de MPO e de outros marcadores linfóide T. (HANDA et al., 2002; MA et al., 2009). **Relato do caso:** Lactante nascida de parto cesáreo, a termo, com 3,2kg, diagnosticada com Tetralogia de Fallot e sífilis congênita (VDRL 1/2) ainda na maternidade, e tratada. Aos 2 meses apresentou icterícia, sugerindo colestase secundária a sífilis, recebendo novo tratamento para sífilis. Aos 3 meses foi atendida na emergência com a piora da icterícia, vômitos, diarreia, perda de peso, anemia, irritabilidade, e piora da dispneia. Antecedentes familiares de câncer de intestino da avó paterna. Ao exame físico: EGR, com 0,59cm e 4kg (baixo peso), afebril, icterícia, hipocorada (3/4+), hidratada, fontanela anterior plana e normotensa. Pulmões com murmúrio vesicular (+AHT) sem ruídos adventícios, ritmo cardíaco regular com sopro sistólico (4+/6+), bem perfundida, abdômen semi-globoso com aumento fígado (2cm) e baço (1 cm) do rebordo costal, petéquias nos MMSS. O US abdômen revelou aumento de baço (6,3cm) e baço acessório (1,3cm). No hemograma, Hemácias = 1,55 milhões, Hb = 4,5 g/dL; leucócitos = 19.700/uL com 15% de blastos; Plaquetas = 42.000/uL. Na bioquímica, Fe = 376, Ferritina = 596, TGO = 57, TGP = 67, BT = 2,01, BD = 1,39, FA = 388, GGT = 155, DHL = 866, função urinária preservada. O mielograma apresentou 27% de mieloblastos sugestivos de LMA-M0, a citologia do LCR mostrou células mesoteliais sem blastos. A citometria da medula óssea mostrou população de 17% de células com fenótipo: CD45^{low}, CD56⁺, CD7⁺⁺, CD34^{-/+}, CD38⁺⁺ CD33⁺⁺, CD13^{-/+}, CD117⁺, HLA-DR⁻, demais marcas de linhagem mieloide, linfóide T e B negativos, sendo classificada como células precursoras de linhagem mieloide/Natural Killer (NK). Na biologia molecular foi negativa para t(8;21), t(9;11), t(10;11), Inv(16), t(4;11), t(6;11), t(11;19), pesquisa de CMV e EBV. A citogenética não identificou nenhuma síndrome genética. A conduta terapêutica incluiu ursacol, furosamida (2mg/kg/dia), alupurinol (300mg/m²), e o esquema MAG de tratamento da leucemia. Após o 1º ciclo, foi detectado 8% de células blásticas na medula com modulação do CD56. Aos 5 meses veio a falecer em decorrência de complicações da cardiopatia. **Conclusão:** A co-expressão de antígeno mieloides e de células NK na leucemia de células precursoras mieloides/NK requer o diagnóstico diferencial com leucemia mieloide com marcadores T aberrantes, e com leucemia aguda de células mieloide/NK, essa caracterizada pela presença antígeno HLA-DR em substituição ao CD34, associado a presença de MPO. Alguns relatos de leucemia de células precursoras mieloides/NK são em adultos, maioria do sexo masculino, com baixo índice de sobrevida (SUZUKI; NAKAMURA, 1999). Ademais, a sífilis congênita pode apresentar alterações hematológicas sem a presença de blastos que mimetizam leucemia, assim como uma reação leucemoide revertida com o tratamento para sífilis (ALFARIAS; AL-HUMOOD, 2012; LANDERS et al., 2005). A literatura sobre a associação de sífilis e leucemia em lactantes, e a Leucemia de células precursoras mieloides/NK é escassa, e mais casos como esse precisam ser relatados para melhor compreensão da patogenia desse tipo de leucemia.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.03.005>