

positiva desde 2020 baixo risco, assintomática, iniciou tratamento com Hidroxiureia (HU) e Ácido Acetil Salicílico (AAS) na ocasião devido plaquetose  $> 1.000.000/\text{mm}^3$ . Três anos após, retornou em consulta por quadro de astenia, perda ponderal, febre, hipotensão e sudorese noturna. Realizado hemograma com severa anemia, leucocitose e presença de células jovens. Resultado de mielograma mostrou 76,0% de células blásticas (CD34+ HLA-DR+) com expressão de marcadores linfoides T (CD3 citoplasmático, CD7) e mieloides (CD13, CD33, CD117, MPO). Presença de expressão aberrante parcial de CD56. Iniciou quimioterapia de indução conforme protocolo institucional com Daunorubicina e Citarabina. Após primeira indução, novo mielograma demonstrou persistência de 10,0% de células blásticas com os mesmos marcadores. Realizou quimioterapia de resgate com Fludarabina, Citarabina e Mitoxantrone, atingindo porcentagem inferior a 10% de blastos. Encaminhada para Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas Alogênico (aloTCTH), entretanto devido toxicidade cardíaca e pneumopatia decorrentes de segunda linha, os riscos do procedimento seriam superiores ao benefício. A paciente foi paliativa por não aptidão. **Discussão:** Os estudos demonstram que somente cerca de 1% dos pacientes portadores de TE progredem para uma leucose aguda em 7-10 anos. A presença da mutação JAK V617F não interfere na sobrevida ou no risco de progressão, porém alguns fatores de risco são relevantes: idade avançada  $> 60-65$  anos, leucocitose  $> 15-30$  mil/ $\text{mm}^3$ , blastos circulantes, anemia e/ou trombocitopenia com suporte transfusional são frequentemente um prenúncio de progressão leucêmica em NMP. O aloTCTH é a única opção de tratamento curativo, atualmente recomendado para todos os pacientes aptos para os quais um doador adequado está disponível. O prognóstico é desfavorável devido à idade e TE anterior, e a sobrevida em 5 anos é de apenas 10% dos casos. **Conclusão:** A progressão para Leucose aguda a partir de uma NMP é um evento bastante raro, e tem o aloTCTH, em pacientes aptos, como única alternativa que prolonga sobrevida, entretanto, com um valor lamentavelmente inadequado de 10% em 5 anos, o que destaca atual limitação desta terapia e traz a necessidade de novas alternativas diante destes casos.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.464>

#### LEUCEMIAS AGUDAS DE FENÓTIPO MISTO EM PEDIATRIA NA ERA MOLECULAR

BP Nasr, NS Santos, E Delbuono, BN Rhein, SRC Toledo, MGC Pires, FT Gamba, JT Gouveia, ID Oliveira, MLM Lee, AVL Sousa

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

**Introdução:** Leucemias agudas de fenótipo misto (LAFM), que representam menos de 5% das leucemias agudas em pediatria, é caracterizada pela impossibilidade de atribuir uma única linhagem ao clone leucêmico. Com a uniformização do

dilema diagnóstico desde a revisão da WHO 2008, o reconhecimento de subgrupos moleculares distintos de LAFM com advento do NGS e seus impactos ainda são um desafio. **Materiais e métodos:** Estudo retrospectivo de crianças e adolescentes com LAFM, no período de 2012-2022, em uma única instituição, através de achados clínicos, imunofenotípicos, citogenéticos e moleculares por FISH, RT-PCR e Next Generation Sequencing (NGS) revisados segundo a WHO 2022. **Resultados:** 243 pacientes tratados para leucemia linfóide aguda (LLA), destes, 8 (3,2%) com diagnóstico de LAFM. A média da idade ao diagnóstico de 8,3 anos (3 meses - 16,4 anos), 75% (6) do sexo feminino, e leucometria média de  $3.542/\text{mm}^3$  ( $2.800-37.170/\text{mm}^3$ ). Pela imunofenotipagem: LAFM B/mieloide ( $n=5$ ), T/mieloide ( $n=1$ ) e B/T ( $n=2$ ). Alterações numéricas ou estruturais no cariótipo ocorreram em 4 pacientes, um deles com  $t(9;11)(p2122;q23)$ ; fusão BCR::ABL1 ausente na amostra. Em 6 casos, amostras do diagnóstico foram avaliadas por NGS. Entre os achados, um caso LAFM B/mieloide com rearranjo CRLF2::P2RY8, sendo renomeada como LAFM Ph-like. Um caso LAFM com deleção do CDKN2A pelo FISH, apresentou pelo NGS, mutação com perda de função dos genes NOTCH1 e TCF3, com boa evolução clínica. O subtipo de LAFM com rearranjo EP300::ZNF384, foi observado em 2 casos e um deles com mutação do gene KRAS. O backbone terapêutico foi dirigido para LLA. Ao final da indução, 3 casos tratados com esquema IC-BFM 2009, sendo 2 como risco intermediário e 1 alto risco; 2/4 casos com GBLTI 2009, apresentaram doença residual mínima (DRM) negativa, todos tratados como alto risco; um lactente com rearranjo do gene KMT2A, tratada com INTERFANT-06, com DRM negativa na consolidação. Os 2 óbitos relacionados à toxicidade ao tratamento, ocorreram em casos com recaída medular isolada precoce de LAFM B/mieloide com rearranjo ZNF384 e LAFM T/mieloide, tratados com GBTLI 2009. **Discussão:** LAFM são um grupo heterogêneo de leucemias de linhagem ambígua com critérios diagnósticos precisos e particularidades genotípicas. As LAFM B/mieloide são mais frequentes conforme demonstrado; e entre as alterações genéticas bem definidas estão as LAFM com fusão BCR::ABL1, mais comum em adultos, e LAFM com rearranjo do KMT2A, como na lactente. A análise por NGS da amostragem não evidenciou rearranjo de BCL11B, porém dois casos de LAFM B/mieloide foram reclassificados como LAFM com rearranjo do gene ZNF384, descrito em 20% das LAFM, prevalente em 48% no subtipo B/mieloide. Com o NGS, observou-se um paciente com linhagem B/mieloide com raro espectro de Ph-like, classicamente descrito em LLA. As terapias dirigidas para LLA apresentam melhores resultados para as diversas combinações fenotípicas de LAFM. **Conclusão:** LAFM, embora rara, é desafiadora pela necessidade de clara definição de múltiplas linhagens, peculiar heterogeneidade biológica, com a perspectiva de tratamento de precisão diante das alterações moleculares nos clones de linhagem ambígua. A incorporação dos métodos moleculares permitiu o reconhecimento de grupos moleculares distintos, conforme WHO 2022, dessa rara apresentação de leucemia em pediatria.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.465>