

mostrou aumentada em MSC de pacientes com LMA *de novo* em comparação ao grupo controle ($p = 0,0035$), pacientes com SMD ($p = 0,0001$) e LMA-ARM ($p = 0,0009$). Pacientes com SMD não apresentaram diferença na expressão de ARHGAP21 em comparação aos controles sadios. **Discussão:** A perda de osteoblasto resulta na diminuição dramática da celularidade medular. O camundongo *Arhgap21^{+/-}* apresentou aumento da frequência da linhagem osteoblástica, o que suporta o aumento da frequência de células hematopoiéticas imaturas na MO desses animais. Por outro lado, o aumento da expressão de ARHGAP21 em MSC de pacientes com LMA *de novo* descritos aqui corroboram os níveis reduzidos de osteocalcina em plasma de pacientes. **Conclusão:** Nossos resultados indicam a associação entre a proteína *Arhgap21* e o microambiente da medula óssea através da alteração da linhagem mesenquimal-osteoblástica. **Financiamento:** FAPESP, CNPq e CAPES.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.10.238>

237

ANÁLISE DA SOBREVIDA DE PACIENTES COM LEUCEMIA AGUDA ACOMPANHADOS EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

T.M.M. Oliveira^a, M.F.L.D. Santos^a, A.M.G. Oliveira^a, I.C. Azevedo^b, L.K.B.A. Santos^a, M.C.F.D. Santos^a, R.D.A. Soares^a

^a Hospital Universitário Onofre Lopes (HUOL), Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Natal, RN, Brasil

^b Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Natal, RN, Brasil

Introdução: A incidência, prevalência e morbidade por doenças hematológicas tem apresentado significativo aumento em todo mundo. A evolução e a estimativa da sobrevida da doença devem ser acompanhadas e necessitam de investigação. Diante desse contexto, o presente estudo objetiva estabelecer a sobrevida de pacientes portadores de leucemia aguda em um hospital universitário e construir um banco de dados com informações referentes ao acompanhamento do tratamento dos referidos pacientes. **Material e métodos:** estudo de abordagem quantitativa, do tipo coorte, retrospectivo, descritivo e analítico. Foram coletados dados retrospectivos documentais de todos os pacientes com diagnóstico de leucemia aguda entre janeiro de 2013 e julho de 2020, através de prontuário e sistema de registro de óbito, do Hospital Universitário Onofre Lopes, no estado do Rio Grande do Norte. Os dados coletados foram tabulados por meio do programa Microsoft Excel[®] 2017. Os cálculos de sobrevida foram realizados pelo método de Kaplan-Meier, o nível de significância adotado foi de 5%. **Resultados:** Avaliamos 78 pacientes, dos quais a sobrevida global em três anos foi de 18,9%. A maior incidência, do período estudado, foi no ano de 2016, com 18 pacientes diagnosticados. As informações de sobrevida foram organizadas através da construção de um banco de dados em planilha online para acompanhamento dos pacientes. **Discussão:** Neste estudo, não foi discriminado o tipo de leucemia aguda para análise da sobrevida. Observamos que há uma rápida evolução da mesma, inde-

pendente do tipo, podendo levar a óbito em poucos dias. Na literatura internacional, há relatos de cura em cerca de 70% das leucemias em geral. Por outro lado, para pacientes diagnosticados no nosso hospital, os dados indicam cura em apenas cerca de 10% deles. O diagnóstico tardio, a ausência de classificação de risco e o tratamento de suporte inadequado são apontados como os fatores responsáveis pela maior mortalidade dos pacientes usuários do SUS. **Conclusão:** Pacientes diagnosticados e tratados no SUS em Natal/RN tem uma baixa probabilidade de sobrevida a longo prazo. Devido ao baixo número de publicações referentes a sobrevida de pacientes com leucemias agudas, torna-se difícil a comparação dos nossos resultados com os de outros países. A adoção de uma abordagem integrada e ágil pode melhorar a sobrevida do paciente. Dessa forma, sugere-se a implantação de uma linha de cuidado em leucemia aguda com ações integradas e coordenadas em todas as fases de acompanhamento do paciente.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.10.239>

238

APRESENTAÇÕES ATÍPICAS DE LEUCEMIA AGUDA POR CÉLULA B: UMA BREVE REVISÃO SISTEMÁTICA

J.F. Fernandes, M.C.R.E. Dib, B.V. Carrijo, C.E.M. Rego, L.C.F. Sampaio, A.C. Borges, L.P. Barreto, B.C. Alves, H.C. Diniz, R.A. Neves

Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC Goiás), Goiânia, GO, Brasil

Objetivos: Identificar as principais manifestações clínicas atípicas em quadros de leucemia aguda. **Materiais e métodos:** Trata-se de uma revisão sistemática de literatura baseada no levantamento quantitativo de 20 artigos, publicados a partir de 2015 e indexados nas bases de dados PubMed e Scielo. Como critério de inclusão, foram escolhidos os trabalhos que tratassem da temática central, ou seja, manifestações atípicas em quadros agudos de leucemia. Em contrapartida, foram excluídos os artigos com metodologia que não se enquadrava na proposta do seguinte estudo ou pouco delimitada. Por fim, utilizou-se, como descritores, “leucemia de célula B” (Leukemia, B-cell) e “sinais e sintomas” (Signs and Symptoms) e, como filtros de pesquisa, “free full text”, “humans” e “in the last 5 years”. **Resultados:** No que se refere aos principais achados clínicos atípicos em pacientes com leucemias agudas, destacam-se, sobretudo, a ocorrência de estomatite por infecção fúngica, miopericardite e acidose láctica. Cronologicamente, as duas últimas sintomatologias podem ser consideradas como apresentações iniciais de leucemia aguda. Ademais, foram relatados também casos de ulcerações cutâneas, que por sua vez caracterizam por *Leucemia cutis* - indicativa de quadros mais graves e piores prognósticos. Outros sinais considerados raros, nos estudos em análise, foram: nefromegalia em pacientes pediátricos, leucemia aguda de fenótipo misto, síndrome mielodisplásica associada à síndrome de Sweet, sarcoma mielóide e, em um estudo em específico, foram identificados pacientes que apresentavam hipercalcemia associada a dores ósseas difusas. Neste último,

os referidos sinais foram utilizados no diagnóstico diferencial de leucemia aguda. **Discussão:** Inicialmente, destaca-se a ocorrência de estomatite fúngica, causada pelo fungo *Fusarium*. Em pacientes imunodeprimidos, tal fungo pode gerar infecções disseminadas e identificar maus prognósticos. Em achados de miopericardite, não foi encontrado nenhum fator infeccioso ou infiltração direta causada pela leucemia. Mostrou-se relevante, ainda, a manifestação de acidose láctica como indicativo de leucemia aguda. Nesse sentido, associada à infiltração hepática, verificou-se, nas células neoplásicas, uma descompensação da via glicolítica em detrimento da via oxidativa, provocando um exponencial aumento na produção de ácido láctico. Outro raro acometimento causado a partir da infiltração leucêmica dos órgãos é a nefromegalia, sobretudo em pacientes infantis. Esse último quadro pode servir como diagnóstico diferencial de casos de leucemia, apesar de sua difícil constatação. Por fim, a série de casos de associação da patologia em análise com o sarcoma mieloide de seios nasais não identificou uma fisiopatologia para essa apresentação incomum, fator que ainda sustenta a hipercalemia como uma manifestação escassa na literatura médica. **Conclusão:** Constatou-se que a identificação precoce de leucemia aguda - inclusive a partir de sinais e sintomas atípicos - interfere diretamente no prognóstico da doença. Desse modo, torna-se importante difundir as apresentações atípicas das leucemias agudas no meio médico, de forma a capacitar o profissional de saúde e proporcionar a ele condições para uma identificação precoce de casos. Em suma, é imperativo considerar essa gama de manifestações incomuns como uma ferramenta de diagnósticos diferenciais e precisos.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.10.240>

239

ARTESUNATE LEADS TO ENDOPLASMIC RETICULUM STRESS VIA EIF2 α -ATF4 PATHWAY IN LEUKEMIC CELLS

R.I. Mancuso, A.C. Castillo, S.T.O. Saad

Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP),
Campinas, SP, Brazil

Background: The endoplasmic reticulum (ER) is a subcellular compartment for synthesis, folding, and trafficking of secretory and cell-surface proteins. The ER is highly sensitive to stress that perturb Ca²⁺ concentration. Such stress reduce the protein folding capacity, which results in accumulation of unfolded protein in the ER lumen. ER stress triggers unfolded protein response (UPR) to counteract the deleterious consequence of ER stress and restore ER homeostasis, if stress is prolonged, signaling switches from pro-survival to pro-apoptotic. Artemisinin (ARS), a sesquiterpene lactone, is a frontline drug used against uncomplicated malarial infections. One mechanism of the antimalarial activity includes the inhibition of sarco/endoplasmic reticulum Ca²⁺ ATPase orthologue of *Plasmodium falciparum*. Beyond the anti-malarial effects, increasing evidence has suggested that artesunate (ART), a water-soluble derivative, has antitumor activity. **Aims:** To evaluate the effects ART in leukemic cells *in vitro* and *in vivo*. **Methods:** The cell lines U937 and HL-60 were cultured in RPMI

1640 and IMDM medium, respectively, and supplemented with 10% (v/v) heat-inactivated fetal bovine serum and antibiotics. Cell viability was determined by MTT assay. Apoptosis was evaluated using annexin-V and propidium iodide (PI) staining (FACSCalibur). Quantification of several proteins of the apoptosis and ER stress pathway was performed by western blot. To examine the potency of ART *in vivo*, U937 cells were subcutaneously injected (10⁷ cell/mouse) into 8- to 11-week-old NOD.CB17-Prkdc^{scid}/J mice and when the volume reached 100 mm³ the mice were randomized into groups and intraperitoneally injected with vehicle or ART 200 mg/kg thrice a week. **Results:** ART initiated a stress response 1h and 2h after drug treatment with 1mM in U937 and HL-60 cell line, respectively, with eukaryotic translation initiation factor 2 α (eIF2 α) phosphorylation. Activating transcriptional factor 4 (ATF4), that is central to PERK-governed signaling, activated upon the phosphorylation of eIF2 α at 4h and 6h in U937 and HL-60 cell line, respectively. Subsequently, the transcription factor C/EBP homologous protein (CHOP), whose induction strongly depends on ATF4, was activated 6h and 12h after ART treatment in U937 and HL-60 cell line, respectively. Additionally, an increased protein expression level of Noxa was observed in both cell lines at 24h after treatment. ART derivatives inhibited proliferation of both cell lines in a dose- and time-dependent manner when compared to cells treated with the vehicle (DMSO). ART treatment at 1mM increased the apoptotic cell percentage (n = 4, p = 0.0286, increase of 25.9% in U937 and 19.1% in HL-60 after 24h). Furthermore, ART-treated tumors (n = 10) was 52% less than the average volume of vehicle-treated tumors (n = 9) (p = 0.0071). Besides that, no weight loss was observed in both groups. **Conclusions:** Our preliminary results demonstrated that artesunate has anticancer activity *in vitro* and *in vivo*. ART induced expression of the ER stress markers ATF-4 and CHOP, the latest is well known to promote apoptotic cell death. These pathways are being evaluated for further understanding of the mechanisms mediating the anti-leukemic effects of ART.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.10.241>

240

ASSOCIAÇÃO ENTRE BLASTOS CUP-LIKE E A MUTAÇÃO DO NPM1: RELATO DE CASO

A.J. Silva, A.P. Udo, D.D.S. Sá, H.D. Andrade,
M.C.N. Seiwald, A.F. Sandes, F.R. Kerbauy

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

Introdução: A Leucemia Mieloide Aguda com blastos de morfologia “cup-like”(LMA-CL) tem sido associada com a presença de mutações no gene da nucleosfomina (NPM1) e do FMS -fator estimulador de colônia de macrófagos- like tyrosine kinase (FLT3). Além disso são blastos frequentemente CD34 e HLA-DR negativos e apresentam cariótipo (CTG) normal. Os blastos “cup-like” são caracterizados por células de tamanho moderado, com invaginações nucleares proeminentes e indentação do núcleo superior a 25%, que devem corresponder a pelo menos 10% dos blastos visualizados. **Relato de caso:** Paciente sexo feminino, 68 anos, previamente