

466

VASCULITE LEUCOCITOCITÓLICA SECUNDÁRIA A MIELOMA MÚLTIPLO

D.B. Lamaison^a, I.L. Silva^b, A.C.D. Magro^b,
P.H.T. Martins^b, M.E.V. Souza^b, M.N.
Trindade^c, R.P. Duquia^a

^a Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de
Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil

^b Universidade Federal de Ciências da Saúde de
Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre, RS, Brasil

^c Universidade do Vale do Rio dos Sinos (Unisinos),
São Leopoldo, RS, Brasil

Relato de caso: E.H.T, 53 anos, masculino, procurou atendimento por apresentar lesões cutâneas purpúricas dolorosas, algumas com área central evoluindo para necrose, acometendo membros, com predomínio distal, e em face, de início recente. Ao hemograma apresentava leucocitose com neutrofilia importante (97600/mm³ leucócitos totais e 82960/mm³ neutrófilos), além de anemia e plaquetopenia, investigação de sorologias e doenças autoimunes negativas. Em exames de imagem, evidenciaram-se lesões osteolíticas difusas nos corpos vertebrais lombares e ossos da bacia. Após esses dados, procedeu-se com solicitação de imunofixação e proteinograma, além da realização de biópsia de medula óssea. Medulograma com moderada hiperplasia e hematopoiese normal parcialmente substituída por infiltração de células linfoplasmocitoides com aspecto neoplásico. Estudo imunohistoquímico compatível com mieloma de células plasmocitárias com população estimada em 70%. O proteinograma evidenciava pico monoclonal gama 3 g/dL e a imunofixação com componente monoclonal IgG/kappa. Realizou-se também biópsia cutânea, com pele exibindo infiltrado inflamatório perivascular em derme superficial constituído de linfócitos, neutrófilos e eosinófilos, leucocitoclasia e presença de vasculite e trombose de pequenos vasos, compatível com vasculite leucocitocítica (VL). Tendo em vista o diagnóstico de gamopatia monoclonal, pensou-se em associação com crioglobulinemia. Foi então solicitada dosagem de crioglobulinas que vieram negativas em dois momentos. Iniciou-se então tratamento para doença de base com ciclofosfamida, dexametasona e bortezomibe, com melhora dos parâmetros laboratoriais e cutâneos. Concluiu-se o caso como vasculite leucocitocítica secundária a Mieloma Múltiplo (MM). **Discussão:** A vasculite leucocitocítica é uma desordem inflamatória sistêmica envolvendo principalmente pequenos vasos e é caracterizada por inflamação segmentar, angiocêntrica, neutrofilia, dano celular endotelial e necrose fibrinóide, sendo caracterizada clinicamente por púrpura palpável que ocorre mais comumente nas extremidades inferiores. A apresentação da vasculite cutânea pode ser um indicio de vasculite secundária a causas sistêmicas. Dentre as causas sistêmicas, pode-se citar as hepatites B e C, o lúpus eritematoso sistêmico, doenças inflamatórias intestinais, artrite reumatóide, crioglobulinemia, púrpura de Henoch-Schönlein e menos frequentemente malignidade, como no caso em questão. As neoplasias representam uma associação relativamente rara com vasculites cutâneas e as lesões cutâneas



podem preceder o quadro ou ocorrer concomitantemente com o início da doença. A associação de MM com vasculite paraneoplásica cutânea é muito rara. Apenas cerca de 11 casos de vasculite paraneoplásica associada a gamopatia monoclonal foram relatados até o momento. A vasculite cutânea relacionada ao mieloma está associada principalmente ao tipo IgA, podendo também ocorrer com o tipo IgG, como descrito neste relato. **Conclusão:** Conforme citado anteriormente, embora a ocorrência de VL secundária ao MM seja extremamente rara, esses sintomas podem ser casualmente relacionados às gamopatias.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.10.468>

SÍNDROMES MIELODISPLÁSICAS

467

A DEPLEÇÃO DA PROTEÍNA IRS2 RESULTA EM COMPROMETIMENTO DA DIFERENCIAÇÃO ERITROIDE E MEGACARIOCÍTICA EM MODELO MURINO

B.A. Fenerich^a, A.B. Alves-Silva^a, N.P.
Fonseca^a, J.C. Fernandes^a, J.L. Coelho-Silva^a,
T.M. Bianco^a, C.L.A. Silva^a, P.S. Scheucher^a,
L.L. Figueiredo-Pontes^a, E.M. Rego^b, J.A.
Machado-Neto^c, F. Traina^a

^a Departamento de Imagens Médicas, Hematologia
e Oncologia Clínica, Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo
(USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

^b Departamento de Clínica Médica, Faculdade de
Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São
Paulo, SP, Brasil

^c Departamento de Farmacologia, Instituto de
Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo
(USP), São Paulo, SP, Brasil

Objetivos: Os substratos do receptor de insulina 1 e 2 (IRS1/2) são proteínas que atuam na transdução de sinal e suas inibições apresentam efeitos antineoplásicos em modelos pré-clínicos de neoplasias hematológicas. IRS2 é recrutado durante o processo de diferenciação eritroide, megacariocítica e granulocítica e a redução da expressão de IRS2 é observada em pacientes com síndrome mielodisplásica. O presente trabalho tem como objetivo investigar o impacto da depleção das proteínas Irs1 e Irs2 na hematopoiese normal utilizando modelos murinos nocaute. **Material e métodos:** Camundongos B6.129-Irs2^{tm1Mfw} e B6.129S2-Irs1^{S57X/J} foram utilizados em background C57BL/6. Camundongos Irs2 machos com 12 semanas de idade (n = 4 selvagens [WT], 6 heterozigotos [HET] e 5 homozigotos [Irs2 KO] foram incluídos. Os parâmetros hematológicos do sangue periférico (SP) foram avaliados por hemograma automatizado. A constituição das populações hematopoéticas do SP, medula óssea (MO) e baço foi analisada por citometria de fluxo. Transplante de medula óssea (TMO) foi realizado para avaliar a reconstituição hematopoética. Para os camundongos Irs1 foram realizadas análises mensais do SP por hemograma e avaliação do desenvolvimento fetal nas idades gestacionais D+9,5; D+12,5; D+15,5 e



D+18,5. **Resultados:** Animais Irs2 KO apresentaram redução de glóbulos vermelhos (GV) e hemoglobina quando comparado com o grupo HET ($p = 0,005$ e $p = 0,003$, respectivamente). Não houve diferença no número de glóbulos brancos (GB), hematócrito e plaquetas entre os grupos. O grupo Irs2 KO apresentou aumento de células-tronco hematopoéticas, incluindo LT-HSC (Irs2 KO: 0,087% vs. WT: 0,027% vs. HET: 0,022%; todos $p < 0,002$) e ST-HSC (Irs2 KO: 0,14% vs. WT: 0,04% vs. HET: 0,03%; todos $p < 0,02$); além de aumento significativo de eritroblastos (Ter119+ [Irs2 KO: 69,5% vs. WT: 57,1%; $p = 0,003$]). Progenitores mieloides, linfócitos B/T e células mieloides não diferiram entre os grupos. A análise da reconstituição da hematopoese, 4 e 8 semanas após o TMO, indicou que o grupo transplantado com células de MO de animais Irs2 KO apresentou uma redução de GV, hematócrito e hemoglobina (todos $p < 0,05$). Após 8 semanas do TMO, a contagem de plaquetas também reduziu em animais receptores de camundongo nocaute (Irs2 KO: 288×10^3 vs. WT: 538×10^3 vs. HET: 530×10^3 ; $p = 0,003$ e $p = 0,004$, respectivamente). Não houve diferença na porcentagem de quimerismo e contagem de GB no SP entre os grupos. Após 28 cruzamentos de animais Irs1 HET, um total de 101 HET, 46 WT e 1 Irs1 KO foi obtido, com uma média de $4,9 (\pm 1,6)$ nascidos vivos por fêmea. Entre os animais WT ($n = 7$ fêmeas e 4 machos) e HET ($n = 7$ fêmeas e 12 machos) não houve diferença no peso e parâmetros hematológicos do SP. Análise do desenvolvimento embrionário indicou que os animais Irs1 KO se desenvolvem até a idade gestacional D+18,5, no entanto, foram identificados como natimortos ou morreram imediatamente após o parto. **Discussão e conclusão:** A depleção de Irs2 resulta em comprometimento da diferenciação eritroide e megacariocítica. Nossos achados corroboram a relevância *in vivo* de Irs2 na hematopoese normal, potencialmente através da transdução de sinal do receptor de eritropoetina (EPOR) e o receptor da trombopoetina (MPL). Em heterozigose, a mutação Irs1^{S57X} não modulou parâmetros hematológicos e peso, enquanto em homozigose resultou em alta letalidade. **Apoio:** FAPESP, CAPES e CNPq.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.10.469>

468

AGE, PERFORMANCE STATUS AND LENALIDOMIDE THERAPY INDEPENDENTLY INFLUENCE THE OUTCOME OF PATIENTS WITH MYELODYSPLASTIC SYNDROME WITH ISOLATED DEL(5Q) FROM SOUTH AMERICA

R.S. Azevedo^{a,b}, C. Belli^{c,d}, M.A. Perussini^e, L. Ferri^f, R.F. Pinheiro^g, S.M. Magalhaes^g, F. Traina^h, S. Schusterⁱ, V. Rocha^{a,b}, E.D.R.P. Velloso^{a,b}

^a Divisão de Hematologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP, Brazil

^b Laboratório de Investigação Médica em Hematologia Molecular (LIM-31), Departamento de Hematologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP, Brazil

^c Laboratório de Genética Hematológica, Instituto de Medicina Experimental (IMEX-CONICET), Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires, Argentina

^d On behalf of the Grupo de Estudio de SMD, Sociedad Argentina de Hematología, Buenos Aires, Argentina

^e Hematología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

^f Departamento de Patologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP, Brazil

^g Departamento de Medicina Clínica, Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brazil

^h Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil

ⁱ Departamento de Hematologia, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brazil

Background: MDS are heterogeneous clonal disorders of hematopoietic stem cells. MDS with isolated deletion 5q is the most distinct group of MDS, comprises 3-4.5% of MDS cases in Latin America and seems to have a favorable prognosis, with a lower risk of progressing to AML and longer overall survival (OS). Some factors have been associated with a poor prognosis, such as dysgranulopoiesis, age over 70 years, transfusion dependency and TP53 mutation. This study aims to describe clinical, laboratory and outcome of patients with MDS with isolated del(5q) in South America. **Methods:** We retrospectively reviewed patients with MDS with isolated del(5q) who met WHO 2016 criteria from 4 Brazilian (1 in the Northeast and 3 in the Southeast) diagnosed between 1999 and 2019 and from 4 Argentinean centers diagnosed between 2003 and 2019. OS and leukemia progression were estimated using the Kaplan-Meier method. Cox model was built as progression model. All variables with a p-value lower than 0.05 were included in the final multivariate model. **Results:** Fifty-eight patients (16 Argentinean and 42 Brazilian) included met the eligibility criteria with median age of 67.3 (61-75) years old, predominance of females (71%) and transfusion dependency in 60% of patients. At diagnosis, median Hb level was 8.0 (3.5-17.6) g/dL, and macrocytosis, thrombocytosis and neutropenia were present in 52%, 28% and 45% of patients, respectively. Bone marrow (BM) trephine was predominantly hypercellular (43%). Dysplasia >1 lineage was found in 33 (57%) patients and 22 (38%) had > 2% of blasts in BM aspirate. Fibrosis greater than grade 1 was observed in 7% (4/34 samples). The deletion 5q was isolated in 66%. p53>1% by immunohistochemistry was found in 26% (5/19 BM studies at diagnosis) and only one patient (from 18 samples) showed del17p by FISH. Most patients were treated with ESA, 17 received lenalidomide and 15 thalidomide (only Brazilian). With a median follow-up of 7.6 (range 3.2-10.5) years, 57% died including 6 related to AML progression and one patient with concomitant AML and DLBC lymphoma. The median OS was 43.2 (36-78) months and to AML progression of 6.9 (range, 6.5-7.3) years; OS estimated at 8 years was 18%. Univariate analysis showed that age > 67 years old, ECOG ≥ 2 , percentage of BM blasts > 2% and fibrosis in BM biopsy > 1

