

comumente, devido a quadros secundários e predominam na vida adulta. Dessas segundas, predominam as infecções (sobretudo Epstein-Barr, HIV, CMV, bacterianas e parasitárias), malignidades (com particular atenção às doenças linfoproliferativas e doenças autoimunes, sendo que nesse último caso a doença passa a se chamar Síndrome de Ativação Macrofágica (SAM). A ampla variabilidade de apresentações clínicas – sobretudo por basicamente se apresentar como uma Síndrome de Resposta Inflamatória sistêmica (SIRS) - e não-identificação da síndrome – afinal, se trata de uma condição rara - bem como de possíveis gatilhos e indisponibilidade de testes específicos na maioria dos centros torna a LHH um desafio diagnóstico. Em relação ao tratamento, a despeito de atualizações, subsequentes, nenhuma se mostrou superior ao protocolo HLH-9, que consiste na administração de Etoposídeo 150 mg/m² duas vezes na semana nas primeiras duas semanas e, depois, uma vez na semana entre as semanas 3-8, associado a dexametasona com doses altas e reduções semanais até desmame na semana 8.

Caso clínico: Paciente do sexo feminino, admitida no Hospital das Clínicas Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo por quadro de febre, perda ponderal e sintomas constitucionais, além de anemia e trombocitopenia com mais de 6 meses de evolução. Em investigação inicial, além das citopenias descritas, chamava a atenção a presença de altos níveis de ferritina e triglicerídeos, VHS elevada para o gênero da paciente e esplenomegalia. Pesquisa de vírus – hepatites, HIV, Epstein-Barr, CMV e HTLV – apresentaram resultados negativos, assim como marcadores de doenças autoimunes e ausência de sinais de neoplasias linfoproliferativas em exames tomográficos. Após extensa investigação não foi encontrado claro foco infeccioso. Fora realizada, como exame faltante, ECOTT transesofágico, que evidenciou imagem filamentar em valva mitral. A despeito de fechar critérios de Duke para endocardite infecciosa (EI), foi iniciado tratamento empírico para essa condição em conjunto com protocolo HLH-94. Passados 3 meses, quando já cessado o tratamento para LHH e para EI, paciente retorna com os sintomas inflamatórios de forma intensa e necessitante de suporte intensivo. A avaliação complementar nesse momento mostrou aumento expressivo de ferritina e triglicerídeos, sendo então aventada a hipótese de refratariedade ao tratamento. Foram novamente solicitadas avaliações para avaliação de foco. Além disso, realizado novo mielograma, dessa vez com inúmeras imagens de figuras de hemofagocitose. A Imunofenotipagem do aspirado apresentou resultado positivo para leucemia/linfoma linfoblástico de células B (LLB). Dessa forma, realizamos o tratamento voltado para a LLB, e ao mesmo tempo Dexametasona em altas doses seguidas de desmame gradual. Paciente segue em tratamento para LLB por protocolo institucional com níveis de ferritina e triglicerídeos em queda, bem como da esplenomegalia, **Conclusão:** tratando-se de uma patologia que mimetiza diversas outras condições, hematológicas ou não, a LHH deve se suspeitada com cautela sobretudo nos em pacientes com níveis muito elevados de ferritina e triglicerídeos.

ASSESSMENT OF THE INFLUENCE OF PRF1 AND GZMB GENES IN RELATION TO SEVERITY AND OUTCOME IN PATIENTS WITH COVID-19

LF Ananias, ACCH Cunha, ACDM Carneiro, BGA Rocha, CR Carminati, LQ Pereira, VR Júnior, SCSV Tanaka, HM Souza, FB Vito

Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), Uberaba, MG, Brazil

Objective: This study aimed to evaluate the role of genes encoding perforin (PRF1) and granzyme B (GZMB) in SARS-CoV-2 infection. **Material and methods:** This is a cohort study in which the expression of the PRF1 and GZMB genes was quantified by qPCR, as well as the investigation of the rs35947132 and rs885822 polymorphisms in the PRF1 gene in 86 patients with COVID-19 treated in hospitals from Uberaba/MG, Brazil. **Results:** Patients who died had significantly lower PRF1 gene expression than those who survived. As for the severity of the disease, the expression was significantly lower of both genes in those patients with more severe clinical conditions. Characteristics such as sex, age and presence of comorbidities did not show differences in the expression of the PRF1 gene. Regarding the presence of polymorphisms, no differences were observed in relation to the parameters evaluated, such as outcome, severity, sex, age and presence of comorbidities, indicating that these alterations do not seem to directly influence these aspects. Despite this, it was observed that those who were homozygous for the rs885822 polymorphism had higher expression of the PRF1 gene when compared to patients with heterozygous or homozygous wild-type alleles. **Discussion:** The difference in the expression of the perforin gene regarding the outcome and severity may be due to greater activation of lymphocytes and consequently an increase in the expression of these genes, leading to a better prognosis. It is necessary to investigate whether patients who died and those who developed more severe manifestations of the disease have some immune deficiency related to cytotoxic lymphocytes. When it comes to the analysis of polymorphisms, the results found to differ from the literature, which considers that the presence of the rs35947132 polymorphism is more prevalent in patients with severe forms of COVID-19. The literature demonstrates that individuals with the polymorphic allele rs35947132 express less perforin, but the studies analyzed were performed using different techniques. A limitation of the present study is the sample size. We believe that the increase in the number of cases evaluated can provide us with a better understanding of this topic. Regarding the rs885822 polymorphism, the higher expression of the perforin gene contradicts the initial hypothesis of the work. However, one of the possible explanations for this fact would be the existence of other polymorphisms in linkage unbalance that trigger an increase in the expression of the PRF1 gene. **Conclusion:** The present study concludes that the PRF1 gene was less expressed in patients with more severe COVID-19 and in those who died. Furthermore, in the analysis of perforin gene variants presence, no

association was observed between the polymorphisms and the severity or outcome of individuals with COVID-19.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.123>

SÍNDROME LINFOPROLIFERATIVA AUTOIMUNE: SÉRIE DE CASOS E SEGUIMENTO EM SERVIÇO TERCIÁRIO BRASILEIRO

FS Azevedo, AMC Sousa, PL Zenero, AGT Mello,
LL Marchi, TDM Pereira, V Buccheri, V Rocha,
EDRP Velloso

Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP,
Brasil

Objetivo: A síndrome linfoproliferativa autoimune (ALPS) é um distúrbio imunológico primário com desregulação do processo de apoptose de linfócitos, que gera aumento do risco de citopenias autoimunes e doença linfoproliferativa. Procedemos à descrição dos aspectos clínico-laboratoriais e seguimento em serviço terciário de Hematologia. **Material e métodos:** Avaliação retrospectiva dos casos de síndrome ALPS no serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo entre 2005 e 2022. **Resultado:** Foram identificados 13 pacientes com diagnóstico de síndrome ALPS, com ligeira predominância no sexo masculino (53%), sendo 12 destes com ALPS provável e 1 com ALPS confirmado com mutação patogênica no gene FAS. A mediana de idade do diagnóstico foi 30 (13-61) anos. Dos casos avaliados 92,3%; 76,9% e 38,4% apresentaram linfadenopatia crônica, esplenomegalia e hepatomegalia, respectivamente. O imunofenótipo característico da patologia com células CD3 positivas com receptor de células T alfa beta e duplo negativo para CD4 e CD8 (>1,5% em linfócitos totais ou > 2,5% em linfócitos T) estava presente em todos os casos avaliados. Em relação a citopenias, anemia hemolítica foi a mais prevalente (69,2%), sendo a maior parte destes com teste de antiglobulina direta para IgG C3d (88%), seguido de plaquetopenia imune (61,5%) e neutropenia (23%). A mediana de dosagem sérica de vitamina B12 foi 747ng/L (432- acima 2000), sendo quatro casos com valores acima de 1500 ng/L. Um total de oito pacientes (61,5%) realizaram biópsia de linfonodo, destes 75% com presença de linfadenite reacional de padrão folicular. Apenas um caso foi reportado história familiar positiva para diagnóstico de síndrome ALPS em parente de primeiro grau. Também foi constatado uma transformação para linfoma de Hodgkin clássico em outro paciente. O tratamento de primeira linha utilizado foi corticóide, sendo que 69,2% dos pacientes utilizaram outro imunossupressor, entre eles ciclosporina (46,1%), micofenolato de mofetil (30,7%), azatioprina (23%) e rituximabe (15,3%). Apresentaram necessidade de mais de 3 linhas de tratamento 38,4% dos pacientes, e houve reversão completa de citopenias em 69,2% dos pacientes. Em 17 anos do total de seguimento foi constatado um óbito. **Discussão:** Embora a maior prevalência de diagnóstico de síndrome ALPS ocorra na infância, os dados reportados são condizentes com a literatura com predomínio de manifestações autoimunes como início de manifestações, em detrimento de linfadenopatia na população adulta, sendo esta

entidade associada a mutação do FAS em coortes prévias. Apesar da não disponibilidade de exames para diagnóstico definitivo, diante de alto índice de suspeição por avaliação clínica e imunofenótipo, pode ser instituído tratamento imunossupressor diante de citopenias e outras indicações, com taxas de resposta satisfatórias. **Conclusão:** Apesar da raridade da síndrome ALPS, o diagnóstico desses casos no serviço público de saúde brasileiro permanece desafiador, ficando a maioria dos casos como diagnóstico provável, segundos os critérios revisados do National Institutes of Health (NIH) publicado em 2010. Estes pacientes têm necessidade de manutenção de vigilância pelo risco de evolução para neoplasia linfoproliferativa. O prognóstico é favorável na maioria dos casos.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.124>

DOENÇA REUMATOLÓGICA IDENTIFICADA A PARTIR DO ACHADO DE PANCITOPENIA: CASO DE AVALIAÇÃO HEMATOLÓGICA E INTEGRAÇÃO COM OUTRAS AFECÇÕES SISTÊMICAS

CRC Freire, FCS Masiviero, VS Calheiros,
MPSE Silva, RC Amorim, JS Marineli,
ALG Lourenço, CADA Kruzich

Hospital dos Fornecedoros de Cana de Piracicaba
(HFCP), Piracicaba, SP, Brasil

Objetivo: Relatar o caso de uma paciente com pancitopenia associada a síndrome de Felty identificada ao diagnóstico de Artrite Reumatóide (AR). **Relato de caso:** Paciente feminina de 67 anos, internada em maio de 2021 devido quadro de perda ponderal de cerca de 16 kg em 4 meses, astenia, dores ósseas e articulares difusas, além de sangramento nasal, com antecedentes de hipotireoidismo e insônia. Devido achado laboratorial inicial de pancitopenia, foi investigada por hematologista externo. Exames admissionais evidenciaram: Hb 6,7 g/dL; Ht 19,8 %; leucócitos 737 mm³; e plaquetas 45.420 mm³. Mielograma externo sugeria leucemia promielocítica aguda. Devido hipótese diagnóstica, foi iniciado ATRA e coletados novo mielograma, imunofenotipagem de medula óssea (IFMO), cariótipo e pesquisa de PML-RARA. Em nosso serviço, o mielograma e a IFMO descartaram leucemia. Associado a isso, paciente tinha uma tomografia computadorizada de abdome de janeiro de 2021 com descrição de hepatoesplenomegalia. Como paciente também apresentava dores em membros inferiores, foi avaliada pela neurologia e pela cirurgia vascular, que sugeriram as possibilidades de vasculite, síndrome paraneoplásica ou infiltração medular por tumor sólido. Considerando-se também doença reumatológica, revisou-se a anamnese, e destacou-se o relato da paciente de poliartrite de mãos, cotovelos, ombros, joelhos e pés, com queda do estado geral e febre intermitente. Em consulta prévia com reumatologista em outro serviço, já tinha fator reumatoide (FR) positivo, além de história familiar de uma irmã com diagnóstico de artrite. Nosso FR veio com resultado de 900,0 UI/mL (limite do ensaio). Síndrome de Felty foi diagnosticada e iniciamos tratamento com corticoterapia e