



## II SIMPÓSIO BRASILEIRO DE CITOMETRIA DE FLUXO - GBCFLUX 2023

### AUMENTO DE CÉLULAS ESTROMAIS ENDOTELIAIS EM PACIENTE COM LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE PRECURSOR B DE MAU PROGNÓSTICO

Leonardo M.R. Oliveira<sup>a,b</sup>, Elen Oliveira<sup>a,b</sup>,  
Patrícia F.R. Siqueira<sup>b</sup>, Fabiana V. Mello<sup>b</sup>,  
Rafael C. Torres<sup>b</sup>, Marcelo G.P. Land<sup>a,b</sup>,  
Elaine S. Costa<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

<sup>b</sup> Serviço de Citometria, Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

A detecção de doença residual mínima (DRM) é um dos fatores prognósticos independentes mais importantes na leucemia linfoblástica aguda de precursor B (LLA-pB). Entretanto, o papel do microambiente medular (em especial das células estromais mesenquimais e endoteliais) e sua relação com a DRM e a sobrevida livre de doença durante o tratamento ainda é pouco explorada na literatura. Uma menina de 2 anos foi admitida no Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira (IPPMG-UFRJ), Rio de Janeiro, Brasil em 05/03/2015. Na investigação clínica ela apresentava hepatoesplenomegalia, leucometria total de  $28 \times 10^9/L$ , hemoglobina de 9.2g/L, contagem de plaquetas de  $34 \times 10^9/L$ , 49% de blastos compatíveis com LLA-pB por imunofetipagem de sangue periférico e exames moleculares negativos para BCR-ABL, ETV6-RUNX1 e rearranjo do gene MLL. AIEOP- Foi tratada de acordo com o protocolo BFM ALL 2009, com boa resposta a prednisona, final de indução com DRM positiva de 0.05% e D+78 com níveis indetectáveis de DRM. Em todos os pontos de avaliação de DRM (D+15, D+33 e D+78) a paciente apresentava níveis elevados de células estromais endoteliais (52%, 38% e 40%) – dentro do compartimento de células estromais totais, comparados com valores controles (mediana de 20%, 4%–29%). Quatorze meses após o diagnóstico (10/05/2016) recaí com 85% de

blastos na medula óssea (MO), momento esse em que se realiza a troca para o protocolo terapêutico AIEOP-BFM-REZ 2002. Cinco meses após o início deste protocolo (14/10/2016) alcança níveis indetectáveis de DRM quando em 10/03/2017 a doença volta a progredir, observando-se a presença de 7,5% de blastos na MO. Na sequência, foi encaminhada para transplante realizado em 24/04/2017, após DRM indetectável pré-TMO realizada em 19/04/2017. Quatro meses depois (25/08/2017) ela voltava a apresentar 8,2% de blastos na MO quando foi encaminhada para o serviço de origem para reinfusão seriada de linfócitos do doador. A partir de 16/10/2018 não são observados blastos circulantes na MO até o dia 30/05/2019 quando recaí isoladamente em sistema nervoso central, vindo à óbito por progressão de doença refratária em 06/06/2019. O papel do microambiente medular, particularmente das células estromais mesenquimais e endoteliais na determinação da resposta à terapia ainda é pouco investigada. Em estudo recente nosso grupo avaliou a distribuição dessas células em pacientes com LLA-pB e sua relação com o status de DRM e desfecho do paciente demonstrando que a presença de elevados percentuais de endoteliais (>32%), especialmente no D+78 está associada com menor sobrevida livre de doença, independente do status da DRM, emergindo portanto como um fator prognóstico adverso. Baseado nessas informações, neste estudo de caso, a pior evolução clínica da paciente observada ao longo do tratamento pode estar também associada ao enriquecimento de células endoteliais observadas. Esse impacto prognóstico desfavorável pode ser sugestivo do papel das células endoteliais no suporte à sobrevivência das células leucêmicas, uma vez que a ativação de células endoteliais promove sua adesão às células leucêmicas, condição que também confere vantagem proliferativa, diminuição da suscetibilidade à quimioterapia e conseqüentemente progressão da doença. Investigações adicionais são necessárias para entender melhor os mecanismos envolvidos na patogênese da doença.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.03.002>