

HEMO 2023

HEMATOLOGIA GERAL

DOENÇAS DA SÉRIE VERMELHA: ANEMIA APLÁSTICA, HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA, NOTURNA, ANEMIAS CONGÊNITAS, ANEMIA DE FANCONI

TROMBOSES ESPLÂNCNICAS EM PACIENTE COM HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA SEM HEMÓLISE SIGNIFICATIVA: RELATO DE CASO

AA Ferreira, STF Grunewald

Hospital Universitário, Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora, MG, Brasil

Objetivo: Narrar um caso de trombozes esplâncnicas que levaram ao diagnóstico de hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) em um paciente sem evidências laboratoriais de hemólise. **Relato de caso:** Trata-se de um homem de 63 anos, com diagnóstico de lúpus sistêmico (LES) desde 2017, em uso de hidroxiquina e sem sinais de atividade de doença. Em 2021, 3 dias após receber a vacina Covishield[®], apresentou prostração, dor abdominal e icterícia. Foi diagnosticado com trombose de veias hepáticas e síndrome de Budd-Chiari, e tratado com rivaroxabana após a alta hospitalar. Em 2023, ao ser admitido em nosso serviço, exibiu ascite refratária e os exames de imagem mostravam trombose de veias mesentérica e porta com transformação cavernomatosa, varizes de esôfago, esplenomegalia e alterações hepáticas perfusionais. Exames laboratoriais: Hb 12,9 g/dL, leucometria 7650/mm³, plaquetas 116.000/mm³, reticulócitos 90.000/mm³, creatinina 1 mg/dL, LDH 192 (120-246 U/L), bilirrubina indireta 0,6 mg/dL, haptoglobina 105 (40-280 mg/dL), TGO 30 U/L, TGP 48 U/L, FA 423 (27-100 U/L), GGT 367 (7-40 U/L) e Coombs direto negativo. Quando diretamente questionado, o paciente referia episódios de disfagia, dor torácica inespecífica, fadiga e disfunção erétil; negava transfusões. A pesquisa de trombofilias hereditárias e síndrome antifosfolípide resultou negativa. A citometria de fluxo

não evidenciou perda da expressão do antígeno CD59 nas hemácias, mas perda total do CD24 em 93,3% dos neutrófilos e do CD14 em 87,5% dos monócitos. O exame foi repetido em outro laboratório e manteve a discrepância na mensuração dos clones entre as linhagens (HPN tipo II em 8,3% das hemácias e tipo III em 0,8%; perda de CD157 e FLAER em 92% dos neutrófilos e em 89,9% dos monócitos), confirmando o diagnóstico de HPN. O paciente mantém uso de varfarina, paracetamoles semanais e aguarda a realização de shunt intra-hepático para tratamento da hipertensão portal e a liberação de eculizumab pelo SUS. **Discussão:** A HPN é uma rara condição hematológica que cursa com hemólise e eventos trombóticos, que são a ocorrência inicial em cerca de 10% dos pacientes. A tendência trombótica é provavelmente multifatorial, incluindo a hemólise intravascular e maior ativação das plaquetas GPI-deficientes, mais susceptíveis a ataques do sistema complemento. No caso descrito, tanto o LES quanto a vacinação podem ter atuado como fatores ativadores do complemento. Por muito tempo acreditou-se que pacientes com sintomas hemolíticos clássicos eram os mais propensos a trombozes. Essa premissa foi utilizada na elaboração do protocolo clínico do Ministério da Saúde para tratamento da HPN de alta atividade. Entretanto, estudos mais recentes têm mostrado que a presença de clones > 50% em granulócitos são fortes preditores de trombose, mesmo com baixos níveis de hemólise, mas ainda não existem diretrizes para o uso de inibidores de complemento nesse subconjunto de pacientes a despeito da alta morbimortalidade associada aos eventos trombóticos na HPN. **Conclusão:** A hemólise intravascular pode estar associada a eventos trombóticos, mas fatores plaquetários e leucocitários parecem ter um papel mais importante que o previamente reconhecido no mecanismo da trombose na HPN. Estudos são necessários para avaliar as indicações dos inibidores do complemento em pacientes com grandes clones de HPN e poucas evidências de hemólise.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.088>

SOROEPIDEMIOLOGIA DA INFECÇÃO PELO PARVOVÍRUS B19 EM PACIENTES PORTADORES DE DOENÇAS HEMATOLÓGICAS NO ESTADO DO AMAZONAS

PHR Souza ^{a,b,c}, LC Oliveira ^{a,b,c}, LS Mineiro ^d, RS Abreu ^{a,b,c}, AN Barbosa ^d, GS Pontes ^{b,c,d}

^a Universidade do Estado do Amazonas (UEA), Manaus, AM, Brasil

^b Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM), Manaus, AM, Brasil

^c Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Hematologia (PPGH), Universidade do Estado do Amazonas (UEA), Manaus, AM, Brasil

^d Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia (INPA), Manaus, AM, Brasil

Objetivos: A infecção pelo parvovírus B19 (B19V) pode resultar em distúrbios no processo da eritropoiese e causar manifestações clínicas como eritema infeccioso e crise aplásica transitória. A vigilância epidemiológica da infecção por B19 ainda é negligenciada no Brasil, especialmente em pacientes com doenças hematológicas. O principal objetivo deste estudo foi investigar a soroprevalência de anticorpos IgG e IgM anti-B19V em pacientes com doenças hematológicas atendidos na Fundação Hospitalar de Hemoterapia e Hematologia do Amazonas (HEMOAM). **Métodos:** Foram recrutados, por livre demanda, pacientes de ambos os sexos, em qualquer faixa etária e previamente diagnosticados com alguma doença hematológica na FHEMOAM. Todos os pacientes foram submetidos a coleta de sangue periférico e as amostras foram analisadas por ensaio imunoenzimático (ELISA) para detecção de anticorpos IgG e IgM anti-B19V. Informações clínicas e socio-demográficas dos pacientes foram coletadas da base de dados IDOCTOR da FHEMOAM. **Resultados:** Um total de 421 pacientes com doenças hematológicas foram testados para a presença de anticorpos IgG e IgM anti-B19V. Foi observada uma prevalência total de 59,86% para infecção por B19, sendo maior entre indivíduos do sexo feminino (59,92%) e em pacientes com idade maior ou igual a 60 anos (72,22%). Entre os indivíduos testados, 12 (2,85%) apresentaram positividade para anticorpos IgM, sendo a maioria pertencente ao sexo feminino (n = 07). A infecção foi mais prevalente em pacientes com trombofilia (88,89%), linfoma (61,40%), anemia (57,69%) e leucemia (43,40%). Foi observado uma maior susceptibilidade à infecção entre pacientes portadores de anemia (OR: 1,83; IC: 1,11-3,01; p < 0,05), linfoma (OR: 2,08; IC: 1,08-4,00; p < 0,05), leucemia mieloide crônica (OR: 5,24; IC: 1,83-15,06; p < 0,01) e trombofilia (OR: 6,52; IC: 1,78-23,88; p < 0,01). **Discussão:** A elevada prevalência da infecção pelo vírus B19 observada em pacientes com doenças hematológicas do Estado do Amazonas é similar ao que é observado em outros grupos populacionais. Entretanto, ao contrário do padrão observado em outras coortes populacionais, no qual a prevalência da infecção tende a ser mais alta entre jovens e adultos, neste estudo foi observada uma maior prevalência entre indivíduos com idade igual ou superior a 60 anos. Os resultados demonstraram que pacientes portadores de trombofilia, linfoma, anemia e leucemia mieloide crônica (LMC) estão mais susceptíveis a infecção

por B19. A anemia é a principal consequência da infecção pelo vírus B19V devido à destruição de células precursoras dos eritrócitos durante o ciclo viral. No caso de linfoma e LMC, o aumento da susceptibilidade pode estar relacionado a imunossupressão decorrente do curso clínico, da doença ou ocasionada pelo esquema terapêutico utilizado. **Conclusão:** Este estudo demonstra que a prevalência da infecção por B19 em indivíduos portadores hematológicos do estado do Amazonas é alta, principalmente entre mulheres e maiores de 60 anos. Pacientes com trombofilia, linfoma, anemia e LMC apresentam maior susceptibilidade a infecção. Tais achados são relevantes para uma melhor compreensão da epidemiologia da infecção por B19 no contexto da doença hematológica, constituindo uma base para futuros estudos epidemiológicos que possam fornecer informações relevantes para o aprimoramento do manejo clínico desses pacientes.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.089>

ANÁLISE MOLECULAR DE PACIENTES COM ANEMIA DE FANCONI DO ESTADO DE PERNAMBUCO: RELATO DE 3 CASOS

MLRR Borges ^a, JLC Souza ^b, N Santos ^a, S Gonzalez ^c, JL Junior ^c, TJM Salles ^b

^a Departamento de Genética, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

^b Centro Especializado em Oncohematologia Pediátrica, Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC), Universidade de Pernambuco (UPE), Recife, PE, Brasil

^c Centro de Genética Médica & Centro de Doenças Raras, Instituto Nacional Fernandes Figueira, Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

A anemia de Fanconi (AF) é uma doença rara, de base genética heterogênea, tendo sua etiopatogenia relacionada a mutações em genes envolvidos no mecanismo de reparo do DNA. O padrão ouro para o diagnóstico da doença é o teste de fragilidade cromossômica através de agente alquilantes como Diepoxibutano (DEB) e Mitomicina C (MMC). Os sintomas da AF incluem déficit de crescimento, manchas café com leite, alterações esqueléticas, agenesia renal, surdez, alterações hematológicas e hipoplasia/aplasia de medula óssea. No Brasil, há escassez de dados epidemiológicos sobre AF, sendo os estudos sobre a doença ainda escassos na região. Logo, o objetivo deste estudo foi diagnosticar, acompanhar e investigar a base mutacional dos pacientes com AF atendidos no Centro de Oncohematologia pediátrico do estado de Pernambuco. O diagnóstico foi realizado pelo teste de fragilidade cromossômica (MMC) em sangue periférico. A análise citogenética da MO foi realizada por bandeamento G e a triagem do perfil mutacional através de NGS com Nextseq 500, utilizando painel clínico para AF. O paciente 1: 4 anos, sexo masculino, oriundo da região agreste, filho de pais consanguíneos, teste da MMC positivo (score: 62), cariótipo 46,XY, e presença da variante c.2535_2536delCT em homozigose no gene FANCA; paciente 2: 6 anos, sexo masculino, oriundo da região

metropolitana de PE, filho de pais consanguíneos, teste MMC positivo (score: 100), cariótipo de MO 47,XY,+21, e presença de duas variantes em heterozigose no FANCG: c.1077-2A>G e c.908T>C; paciente 3: 7 anos, sexo feminino, oriundo da região agreste, teste MMC positivo (score:27), cariótipo de MO 46,XX, e presença de duas variantes no FANCA: c.4011-2A>C e c.1475A>G em heterozigose composta. A trissomia do 21 observada no caso 3 não é um achado característico de AF, mas é comumente associada a LMA, podendo sugerir evolução da doença. O acompanhamento, pelo SUS, através da citogenética de MO em pacientes com AF é de suma importância tendo em vista a identificação precoce de sinais de evolução para SMD ou LMA, uma vez que pacientes portadores de AF possuem risco aumentado de desenvolver neoplasias hematológicas. Mutações relacionadas a AF foram identificadas em 22 genes, sendo os genes FANCA e FANCG os mais frequentes no Brasil. A análise do perfil mutacional do FANCA revelou a presença da variante c.1475A>G, anteriormente não relatada na região Nordeste do Brasil, assim como a mutação c.4011-2A>C, com descrição na literatura. Para o FANCG, foram encontradas as mutações c.1077-2A>G e c.908T>C, sendo a mutação c.908T>C relatada apenas uma vez em pacientes brasileiros com AF. Os estudos envolvendo o perfil genético dos pacientes AF brasileiros ainda são muito escassos. O maior conhecimento deste perfil poderá proporcionar o diagnóstico precoce direcionado, incluindo o aconselhamento genético familiar, resultando em um acompanhamento mais específico e melhorando a qualidade de vida dos pacientes e seus familiares. Além disso, tais estudos poderão contribuir com os dados epidemiológicos sobre a AF, visando reduzir o subdiagnóstico no Brasil, especialmente no Nordeste, e fornecer informações importantes voltada ao manejo clínico no SUS.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.090>

RELATO DE CASO DE HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA: UMA MANIFESTAÇÃO HEMATOLÓGICA DE DOENÇA ASSOCIADA À DEFICIÊNCIA DO SISTEMA DE COMPLEMENTO

LJ Salgado, P Gama, BFG Barreiro, MG Ávila

Hospital Municipal Dr. Mário Gatti, Campinas, SP,
Brasil

Introdução/Objetivos: O sistema de complemento é parte crucial da imunidade inata e quando apresenta falhas, doenças imunomediadas podem ser desencadeadas. Este relato de caso tem como objetivo correlacionar, por meio de revisão de literatura, a deficiência do sistema do complemento à Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN). **Resultados:** F.C.S, mulher de 34 anos, previamente hígida, foi admitida na urgência do HMMG em 5 de novembro de 2015 com quadro de fadiga e astenia, associado à epistaxe. Na admissão, apresentava hemoglobina de 3,3 g/dL, plaquetas 13.000/mm³ e leucócitos 1.800/mm³, lactato desidrogenase (LDH) 348 U/L. Biópsia de medula óssea (11/11/2015) confirma a condição de aplasia de medula, citometria de fluxo (16/11/2015) determina

presença de clones com fenótipo compatível com HPN, pela detecção de 47,9% dos monócitos com expressão reduzida de CD14 e CD157 em relação à população de monócitos normais. Após 2 tratamentos com resposta parcial da aplasia medular, ainda mantendo necessidade transfusional, foi iniciado Eculizumab em 16/02/2017, realizou 2 ciclos de indução e mantém-se em terapia de manutenção desde 25/05/2017. Embora a análise imunofenotípica da expressão de antígenos ligados à GPI, realizada 6 anos após indução (12/04/2023), demonstre 84,4% dos monócitos com ausência de expressão CD14/CD157, a paciente evoluiu com excelente resposta clínica, assintomática, mantendo anemia leve (hemoglobina entre 9-10 g/dL), sem necessidade transfusionais desde 2018. **Discussão:** A HPN é uma doença clonal muito rara, adquirida e derivada da mutação do gene fosfatidilinositol glicano classe A. Esta alteração confere a falta de glicofosfatidilinositol (GPI) âncoras e, consequentemente, ausência das proteínas CD55 e CD59 ancoradas por GPI nas células hematopoiéticas, o que culmina em hemólise intravascular mediada pelo sistema de complemento. Para a triagem de HPN o exame de escolha é a citometria de fluxo devido sua alta sensibilidade e especificidade, que permite identificar e quantificar a expressão de proteínas ancoradas por GPI, e as células deficientes de CD55 e CD59. Até meados de 2004, o tratamento para HPN limitava-se ao tratamento de suporte e transplante de células tronco em casos graves. Com o advento dos anticorpos monoclonais (Eculizumab e Ravulizumab) estudos mostram que a expectativa de vida de pacientes portadores de HPN atualmente se assemelha à da população normal, corroborando o impacto assertivo da imunoterapia, entretanto, deve se enfatizar a disponibilidade muito limitada de tal terapia, especialmente no Sistema Único de Saúde, devido seu alto custo. Atualmente estão em voga novos tratamentos para inibir a cascata do complemento mais proximalmente, em nível de via alternativa, uma nova classe de agentes moduladores do complemento chamados “inibidores proximais do complemento”. **Conclusão:** O conhecimento sobre a fisiopatologia das doenças do complemento foi uma grande ferramenta para a evolução do tratamento de HPN. Inovações ainda em desenvolvimento podem ser o futuro do tratamento das doenças associadas à deficiência do sistema do complemento.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.091>

TESTE DO PEZINHO COMO FERRAMENTA DE SAÚDE PÚBLICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

YPD Santos, MGA Nascimento, TRJ Gonçalves,
EA Teles, AM Pereira, SS Gomes,
ALPS Guimarães, CF Mendes, TS Oliveira,
MS Bandeira

Universidade Federal do Acre (UFAC), Rio Branco,
AC, Brasil

Objetivos: O teste do pezinho representa um marco na detecção precoce de doenças metabólicas, genéticas e infecciosas, sendo responsável pela triagem de mais de 50 doenças em recém-nascidos. Neste contexto, o presente trabalho tem como objetivo analisar as evidências que ressaltam a

essencialidade da realização da triagem neonatal por meio do teste do pezinho, a fim de reforçar a importância da manutenção e aprimoramento dessa estratégia. **Materiais e métodos:** Realizou-se busca nas bases de dados Scielo, PubMed e LILACS com os descritores “screening”, “neonatal” e “newborn” e os filtros “textos completos” e “últimos 5 anos”. Foram excluídos estudos duplicados, revisões e artigos fora do eixo temático. Foram incluídos 16 artigos. **Resultados:** O enfoque dos 16 artigos foi dividido em 2 tópicos principais: a importância do Teste do Pezinho na Saúde Pública e as limitações desse método de triagem. A relevância da triagem é atribuída, nos estudos, à redução do tempo de diagnóstico, implicando em diminuição da morbimortalidade infantil. Em 2 estudos foi realizado o acompanhamento dos pacientes diagnosticados precocemente, comparando seus desfechos com as populações anteriores à instituição da triagem. Como resultado, evidenciou-se que pacientes triados têm melhor condição clínica e menos complicações em detrimento dos pacientes que nasceram antes da triagem obrigatória. No tocante às limitações do Teste do Pezinho, foi apontada a baixa acurácia do exame em situações clínicas específicas (como falsos negativos do tripsinogênio auto reativo utilizado para diagnóstico de fibrose cística). Ademais, aferiu-se que a desigualdade socioeconômica restringia o alcance do teste neonatal, sendo a cobertura diretamente proporcional à renda per capita domiciliar da família. **Discussão:** O impacto positivo da triagem neonatal universal é indiscutível. Mesmo os artigos que apontam as limitações técnicas e sociais concordam que os benefícios se sobrepõem aos malefícios de maneira evidente. Contudo, o reconhecimento das lacunas se faz importante para o contínuo aprimoramento do método. **Conclusão:** O Teste do Pezinho continua sendo uma importante forma de triagem neonatal, reduzindo a morbimortalidade de crianças e adultos. Como limitações desta revisão, ressalta-se a limitada quantidade de estudos.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.092>

A AVALIAÇÃO MULTIPROFISSIONAL E O DOPPLER TRANSCRANIANO COMO INSTRUMENTOS PARA MONITORAMENTO DE ALTERAÇÕES NEUROLÓGICAS EM CRIANÇAS COM DOENÇA FALCIFORME

CLREG Vieira^a, AAMB Almeida^b,
LDB Almeida^a, FLO Freesz^a, RS Mendes^a,
DB Oliveira^a, NCS Paula^a, MOR Amaral^a,
RB Tavares^a

^a Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia
do Estado de Minas Gerais (Hemominas), Belo
Horizonte, MG, Brasil

^b Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de
Fora, MG, Brasil

Introdução: As lesões neurológicas são as alterações mais frequentes e de maior morbidade e mortalidade nos pacientes

com Doença Falciforme (DF). Com o advento do doppler transcraniano (DTC), a triagem dos pacientes sob risco de evento cerebrovascular permitiu adotar um programa de transfusão regular que resultou numa diminuição na prevalência do Acidente Vascular Cerebral (AVC). No Brasil, a realização do DTC rotineiro já é uma realidade e o programa de tratamento com hidroxiureia também já está instituído, apesar de se limitar a pacientes com critérios específicos de inclusão. Apesar do AVC ser uma das principais complicações, os pacientes com DF também podem sofrer infartos silenciosos e distúrbios cognitivos, não detectados ao DTC. Estudos afirmam que alterações neurocognitivas podem ser secundárias a hipoxemia cerebral, não identificadas por exames de imagem padrão. Outros estudos com pacientes com DF apontam um funcionamento intelectual rebaixado em seu desenvolvimento, uma dificuldade cognitiva que nos remete a uma baixa autoestima e sentimento de menos valia, aliado a uma depressão cíclica, com grandes oscilações e instabilidade no decorrer da vida. Vale ressaltar que nem todos os pacientes apresentam este declínio intelectual. Assim, diante da complexidade etiológica dos déficits cognitivos e comportamentais na doença falciforme, indicando sua determinação multifatorial, é necessário uma intervenção e estudo ampliado interdisciplinar para compreender o desenvolvimento cognitivo da criança com DF. No entanto, não são de fácil acesso avaliações neurológicas, psicológicas e pedagógicas de rotina, além da realização rotineira da ressonância magnética do crânio. **Objetivos:** Monitorar, de forma interdisciplinar, a ocorrência de alterações neurológicas e avaliar/acompanhar o desempenho cognitivo das crianças com DF, ano a ano. **Metodologia:** A proposta é a avaliação e o acompanhamento de crianças com o diagnóstico de DF (SS e S β talassemia), atendidas no Hemocentro Regional de Juiz de Fora, e nascidas entre 2017 e 2019, através da aplicação dos seguintes instrumentos: teste psicológico pela Escala de Maturidade Mental Columbia - edição brasileira revisada (CMMS-3); avaliação pedagógica, com caráter diagnóstico; exame DTC; e entrevista, baseada em questionário semi-estruturado. A aplicação das entrevistas, dos testes e a realização do exame serão no próprio Hemocentro onde o paciente faz acompanhamento, após o consentimento da família/responsável e dele próprio. O período de acompanhamento seria de 3 anos. **Discussão:** A partir dos atendimentos realizados e das discussões de caso pela equipe, observou-se a presença de dificuldades cognitivas em crianças e adolescentes com DF, mesmo sem a presença de alteração neurológica identificada pelo DTC. Fato este que levou a equipe a propor o referido estudo. Cabe ressaltar, que esta é uma proposta em construção e ainda será submetida ao Comitê de Ética da Fundação Hemominas. **Conclusão:** A partir deste, pretende-se ampliar a discussão sobre a doença falciforme e a prevenção de alterações neurológicas, dialogando com a comunidade científica condutas terapêuticas.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.093>

**AValiação DO PERFIL DE HbA₂ NOS
PACIENTES COM DOENÇA FALCIFORME
SUBMETIDOS A PESQUISA
HEMOGLOBINOPATIAS NO LABORATÓRIO
ESCOLA DE ANÁLISES CLÍNICAS DA
FACULDADE DE FARMÁCIA (LACFAR)**

GS Ferreira, EA Santos, LS Wermelinger

Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Os distúrbios da hemoglobina (Hb) são as alterações monogênicas de caráter hereditário mais frequentemente no mundo. Originárias de regiões continentais específicas, hoje podem ser encontradas em diferentes países ao redor do planeta e em altos números. No Brasil, diversos casos de hemoglobinas variantes e talassemias já foram relatados, revelando a relevância dessas patologias no país. No estado do Rio de Janeiro, programas de triagem neonatal revelam números consideráveis de recém-nascidos portadores de alterações genéticas correspondentes a hemoglobinopatias, em especial pacientes com a Doença Falciforme (DF). Conhecer a frequência e as características laboratoriais específicas nessa população é fundamental para elaboração de ações de saúde pública que visem o correto diagnóstico e forneçam acompanhamento e tratamento adequado aos pacientes. As hemoglobinopatias tendem a ter perfis laboratoriais distintos e a correta interpretação auxilia no diagnóstico ou exclusão de outras patologias. Vale ressaltar que atualmente o diagnóstico de beta-talassemia ocorre de acordo com a expressão aumentada de Hb A₂ (Valor de referência: < 3,5%), porém em pacientes com DF podemos ter aumento desta Hb por conta da presença da HbS, mascarando assim o diagnóstico da beta-talassemia. O objetivo do trabalho é identificar a frequência na população portadora de HbS quanto ao padrão laboratorial da HbA₂, buscando identificar possíveis candidatos a beta-talassemia dentro do banco de dados do Laboratório Escola de Análises Clínicas da Faculdade de Farmácia (LACFar). O LACFar possui um estudo de hemoglobinas variantes, há mais de dez anos, que deu origem a um banco de dados que reúne os resultados laboratoriais dos pacientes. O estudo de hemoglobinopatias foi aprovado pelo CEP HUCFF sob número 5.737.364. Para este trabalho, foi avaliado o período de novembro de 2009 a outubro de 2022. Os pacientes incluídos no estudo, apresentaram a análise completa para hemoglobinopatias, a qual compreende: análise do hemograma (Pentra ES60 HORIBA®), metabolismo de ferro (ex: ferritina e Índice de saturação de transferrina) e avaliação da hemólise (ex: lactato desidrogenase e bilirrubinas) e finalmente o diagnóstico de hemoglobinopatias, tais como: Cromatografia Líquida de Alta Eficiência de hemoglobinas (CLAE-Variant I BIORAD®) e reação em Cadeia da Polimerase (PCR - polymerase chain reaction) para alfa-talassemias, do tipo multiplex. Foram analisados 791 pacientes, dos quais 100 (12,64%) apresentaram algum tipo de Hb variante e dentre eles 66 pacientes possuíam a Hb S, a qual está presente na DF. Iniciamos a análise com o intuito de verificar se ao grau de anemia, a deficiência de ferro ou a presença de alfa-talassemia influenciariam a presença da HbA₂, porém nenhuma diferença estatística foi observada. Ao comparar a frequência dos

pacientes com Hb S em relação ao percentual de HbA₂ foi possível identificar que a maior parte da população estava com HbA₂ acima de 3,5%, sendo assim um impedimento para o diagnóstico desses pacientes, indicando a necessidade de uma avaliação genética para a identificação de beta-talassemia.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.094>

**LEVANTAMENTO DOS ÓBITOS DE ANEMIA
APLÁSTICA NA INFÂNCIA NO HEMORIO:
ESTUDO RETROSPECTIVO**

AMM Queiroz, I Rubin

Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (Hemorio), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: A anemia aplástica na infância pode ter uma excelente evolução dependendo da terapêutica escolhida. O transplante alogênico é a primeira opção, mas, na ausência de doadores pode ser tentado o transplante de células tronco de cordão umbilical. A identificação de clones de HPN (hemoglobinúria paroxística noturna) pode ser o diagnóstico etiológico da aplasia medular; 40-53% de pacientes pediátricos portadores de anemia aplástica possuem clones menores de HPN. Isto pode trazer uma melhor resposta à terapia de imunossupressão, segundo Yoshida et al. A determinação da prevalência do estado de HPN tem um impacto no diagnóstico da anemia aplástica e na resposta da terapia imunossupressiva na infância. De acordo com Tutelman et al., o significado do tamanho do telômero dos leucócitos na anemia aplástica na infância ainda é desconhecido. Não existe uma relação clara entre células identificadas de HPN e o estado de resposta à terapia imunossupressora nas crianças, segundo Yoshida et al. Portanto, neste estudo faremos um levantamento dos óbitos ou da evolução das crianças com diagnóstico de anemia aplástica. **Objetivo primário:** Levantamento dos óbitos por anemia aplástica na infância no Hemorio no período de janeiro a junho de 2019. **Metodologia:** Levantamento de todos os prontuários na documentação médica com diagnóstico de anemia aplástica até o ano de 2019, na faixa etária de 1 a 18 anos. Os prontuários foram avaliados individualmente, verificando se houve em algum momento realização da citometria de fluxo para HPN e se obtiveram óbito. **Resultados:** Foram avaliados 33 prontuários no ano de 2019 (janeiro a junho de 2019) com diagnóstico de anemia aplástica na faixa etária de 1 a 18 anos: 7 pacientes realizaram transplante alogênico de medula; 6 pacientes foram ao óbito; e 1 paciente abandonou o tratamento, 6 receberam alta após tratamento com imunoterapia supressiva, atualmente existem 13 pacientes com anemia aplástica em acompanhamento no Hemorio. **Discussão:** M Fouladi et al., da Divisão de Oncologia e Hematologia do Hospital da Criança no Departamento de Pediatria da Universidade de Toronto, avaliou 46 pacientes com menos de 18 anos, no período de janeiro de 1987 a abril de 1997: 20 pacientes receberam terapia imunossupressora (ciclosporina, globulina anti tímócito); 11 conseguiram uma remissão total; 6 pacientes morreram por infecção ou complicações

hemorrágicas; 36 pacientes foram transplantados, sendo que 24 atingiram a remissão completa, demonstrando que o transplante é a primeira linha de tratamento da AA severa nesta faixa etária. MJ Hossain et al. avaliaram, de 2004 a 2014, 1.140 crianças com diagnóstico de AA, apontando que alguns dados clínicos estão associados à alta mortalidade na AA, como pancitopenia grave e contagem de plaquetas menor que 50.000. Apesar de Kojima S. et al. descreverem uma alta incidência de GVHD em 29% dos pacientes que sobreviveram 2 anos após o transplante, o mais difícil no tratamento de anemia aplástica foi o grupo de pacientes que não respondeu à imunossupressão, com evolução de sangramentos e sepses, sendo o transplante a terapia salvadora. Em outro estudo, Holmqvist et al. demonstraram uma taxa de mortalidade alta nas crianças que foram submetidas ao transplante e que permaneceu elevada até 15 anos após o transplante, associada ao alto risco de desenvolver GVHD. **Conclusão:** A taxa de óbito na anemia aplástica na infância, no Hemorio, no período analisado, foi de 18,7%, um pouco superior que a do Hospital da Criança da Universidade de Toronto que foi de 13%.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.095>

FUNÇÃO SEXUAL EM PORTADORES DE ANEMIA FALCIFORME DO SEXO MASCULINO - ESTUDO TRANSVERSAL

GG Cunha, JH Souza, VM Souza, TM Rocha, CIL Lemos, YV Pinheiro, P Vicari, MB Vasco, A Nardozza-Junior, MS Figueiredo

Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A Doença Falciforme (DF) é um termo que abrange um grupo de anemias hemolíticas hereditárias que se caracterizam pela alteração estrutural na cadeia da beta hemoglobina. É uma enfermidade genética com grande prevalência no Brasil e que gera impacto considerável na morbidade e mortalidade da população afetada. O fenômeno de vaso-oclusão que ocorre principalmente em pequenos vasos, representa a principal causa dos sinais e sintomas dos pacientes com doença falciforme. Uma das consequências desse fenômeno é o priapismo, condição que envolve a ereção prolongada não relacionada ao interesse sexual. Quando se estende além de vinte e quatro horas ou quando ocorre recorrentemente, este evento está associado a necrose tecidual e subsequente fibrose, deixando como seqüela graus variados de disfunção erétil. Esta é uma complicação comum na anemia falciforme e que traz prejuízo à atividade sexual, comprometendo a qualidade de vida. Uma importante ferramenta para avaliar esse acometimento consiste no Índice Internacional de Função Erétil (IIEF), o qual analisa aspectos relacionados à ereção, penetração, orgasmo e confiança do paciente relativa à relação sexual. **Objetivo:** Avaliar a função sexual masculina dos pacientes com diagnóstico de Doença falciforme. **Métodos:** Trata-se de um estudo observacional e transversal com pacientes do sexo masculino, diagnóstico de Doença Falciforme e em acompanhamento no ambulatório

do serviço de hematologia da Escola Paulista de Medicina/UNIFESP. Os participantes foram selecionados aleatoriamente, no período de novembro de 2022 a janeiro de 2023. Foi aplicado o questionário específico e validado para avaliação da função sexual, o IIEF. A partir do IIEF foram abordados 5 domínios da função sexual do homem, a função erétil, a função orgásmica, o desejo sexual, a satisfação individual e a satisfação geral. **Resultados:** Participaram do estudo 10 homens com vida sexual ativa, com mediana de: idade - 25 anos, Hb/Ht - 9 g/dL e 25,6%, HbS - 48,5% DHL - 507,5. Destes, 57% estavam em regime transfusional crônico, 28,5% em uso de Hidroxiureia em monoterapia, e 14,5% em terapia combinada. Ademais, 90% possuíam alguma complicação crônica relacionada a DF, sendo a mais comum Úlcera de membro inferior (50%) seguido de Priapismo (30%). Após aplicação de questionário, 90% não apresentavam disfunção erétil (mediana: 28 pts), com 1 paciente apresentando disfunção erétil moderada (13 pts). Acerca dos demais domínios avaliados, foi encontrado uma mediana de 8 para função orgásmica (0-10), de 7 para desejo sexual (2-10), de 13 para satisfação individual (0-15) e de 8 para satisfação geral (2-10). **Discussão:** No presente estudo verificamos um percentual de disfunção erétil inferior ao das demais evidências (10% vs 30-40%), com possível impacto do tamanho e prevalência de priapismo na casuística avaliada. Entretanto, também identificamos uma manutenção da funcionalidade sexual nos 5 domínios em um percentual significativo de pacientes, a despeito de valores elevados de HbS (maior - 81,9%), presença de complicações ou níveis hematemétricos, o que reforça a possibilidade de promoção de uma vida sexual funcional para esse perfil de pacientes. **Conclusão:** Pelo presente estudo pode-se concluir que, a despeito da Doença Falciforme, um percentual importante de pacientes aparenta manter uma vida sexual funcional.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.096>

HEMATOLOGIC RECOVERY INDUCED BY ELTROMBOPAG IN PATIENT WITH APLASTIC ANEMIA AFTER TEMOZOLOMIDE

ACP Silva, JOR Cassiano, NN Kloster, CM Freitas, MM Garcia, RDA Conserva, CEF Gonçalves, VLP Figueiredo

Serviço de Hematologia, Hospital do Servidor Público do Estado de São Paulo (HSPE), Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (IAMSPE), São Paulo, Brazil

Objective: Presenting a rare clinical case of a patient with Aplastic Anemia (AA) developed after treatment with Temozolomide who achieved complete hematologic recovery induced by eltrombopag. **Methods:** Retrospective descriptive study of a clinical case carried out through data collection from HSPE medical records. **Results:** A 32-year-old woman who underwent surgical resection of a low-grade glioma associated with radiotherapy (56 Gy) and chemotherapy with temozolomide (15 mg/day for 30 days) presents with pancytopenia 15 days after the end of chemotherapy. As a

consequence of the cytopenias, which were at first attributed to the toxicity of the glioma treatment, the patient had retinal bleeding, metrorrhagia and several hospitalizations due to infection. There was no improvement in cytopenias one year after the onset of the condition, with hemoglobin (Hb) 5,8 g/dL leukocytes (Lt) 1770/mm³ (neutrophils (N) 549, lymphocytes (Ly) 1044) Platelets 8000/mm³, bone marrow biopsy (BMB) revealed 20% hematopoietic tissue, hypocellular in the three sectors, with better representation of the erythroblastic sector, erythroblasts in cohesive clusters, granulocytes with preserved maturation, scarce small and hypolobulated megakaryocytes, and 1% lymphocytosis. Diagnosis of AA was confirmed and eltrombopag 150 mg/day was started as a single therapy. After 8 months the patient presented: Hb 13.8 g/dL Lt 3200/mm³ (N1152 Ly1504) Platelets 154000/mm³, with complete improvement of symptoms. BMB performed 16 months after the introduction of eltrombopag showed 40% of representative hematopoietic tissue in the 3 sectors, compatible with regeneration after bone marrow aplasia. Corticosteroid weaning was performed and eltrombopag was withdrawn with maintenance of hematological response, with no further cytopenias in the blood count. Discussion: It is known that Temozolomide therapy can lead to hematological toxicity, with thrombocytopenia, leukopenia and, more commonly, neutropenia. Myelosuppression, however, is considered dose-dependent and it is usually reversible after drug's suspension in approximately 15 days, it occur in less than 5% of patients. A current study showed that 0.6% of patients who used Temozolomide developed AA, therefore a rare complication. The causality between the therapy used and the development of AA could not be definitively established, however discontinuing treatment after one year did not lead to bone marrow recovery. It is also known that the most frequent mechanism related to acquired AA is an immune-mediated destruction of hematopoietic stem cells (HSCs) and bone marrow progenitor cells. At first, thrombopoietin (TPO) agonists were associated with megakaryocyte stimulation and platelet production. However, in vitro studies also suggest that TPO plays a key role in the proliferation and maintenance of HSCs. In the case presented here, there was complete hematological recovery with the use of eltrombopag, a thrombopoietin agonist. **Conclusion:** Despite the safety of Temozolomide and its effectiveness, there are a few cases of myelosuppression and aplastic anemia resulting from its use in the literature, such as the report presented here. The treatment of AA induced by this medication is not well defined, but it was successfully in this report using eltrombopag.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.097>

SEPTIC ARTHRITIS IN SICKLE CELL DISEASE PATIENTS WITH OSTEONECROSIS: A COMPLICATION TO BE REMEMBERED

ACP Silva ^a, JOR Cassiano ^a, ERM Neri ^a,
NCL Medeiros ^b, P Vicari ^a, VLP Figueiredo ^a

^a Serviço de Hematologia, Hospital do Servidor
Público do Estado de São Paulo (HSPE), Instituto de

Assistência Médica ao Servidor Público Estadual
(IAMSPE), São Paulo, Brazil

^b Serviço de Clínica Médica, Hospital do Servidor
Público do Estado de São Paulo (HSPE), Instituto de
Assistência Médica ao Servidor Público Estadual
(IAMSPE), São Paulo, Brazil

Introduction: Several studies have reported an association between osteonecrosis (ON) and septic arthritis, mainly in the pediatric population with sickle cell disease (SCD). However, it is unclear whether the association applies to adults. **Objective:** To report a case of femoral head ON (ONFH) in an adult with sickle cell anemia (SCA) complicated by septic arthritis. **Case report:** Male patient, 20 years-old, with SCA, on Hydroxyurea 28 mg/kg/day and folic acid 5 mg/day, baseline hemoglobin (Hb) of 8 g/dL, Hb S 80.7%, Hb A2 2.6% and fetal Hb 16.7%. He underwent attendance due to pain in the right hip and was diagnosed with ONFH, affecting over 50% of the joint, associated with joint effusion, with no orthopedic surgical indication. After 20 days of discharge, he returned due to refractory pain and he had no fever. On the 10th day of hospitalization, he underwent mechanical debridement and osteotomy. He was diagnosed with septic arthritis caused by *S. aureus* and *S. epidermidis* and received antibiotic therapy, with progressive pain improvement. Currently, he is scheduled for total hip arthroplasty. **Discussion:** ON is a common complication of SCD due to episodes of ischemia and reperfusion in susceptible joints. Clinical includes hip pain, reduced joint range, and gait alterations. The femoral region is highly affected due to its poor blood supply, susceptibility to high mechanical load, and increased joint wear propensity. In patients with SCD, bacterial opsonization is dysfunctional, leading to systemic inflammation and oxidative stress, which can increase the susceptibility to infections, justifying the association of ONFH with osteomyelitis and septic arthritis, a situation more commonly described in the pediatric population and rare in adults like the presented patient. The most common microorganism found in septic arthritis of patients with SCD is *Salmonella*, followed by enteric gram-negatives, but in the reported case, *S. aureus* and *S. epidermidis* were isolated. Bone decompression to stimulate revascularization of the femoral head may alleviate symptoms in the early stages of ONFH. Historically, poor operative outcomes have discouraged many individuals with SCD and ONFH undergoing hip arthroplasty. If surgical management is chosen, perioperative treatment should be done with adequate hydration, oxygenation, and pain control, along with advanced surgical techniques, so it may improve quality of life. Regarding septic arthritis, surgical debridement and joint irrigation are indicated. **Conclusion:** The overlapping of septic arthritis and osteonecrosis has a clinical picture that will not always be typical in adult individuals and may result in late diagnosis and higher morbidity and mortality. The complaint of pain should not be dismissed as just another painful crisis; hematologists must take into consideration other complications associated with avascular necrosis, such as septic arthritis and osteomyelitis.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.098>

APLASIA DE MEDULA ÓSSEA HEPATITE B-RELACIONADA: RELATO DE CASO

MT Souza, IA Campinas, LP Menezes,
RO Coelho, BB Cal, ME Pelicer, BB Arnold,
LO Cantadori, RD Gaiolla, L Niero-Melo

Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina de
Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP),
Botucatu, SP, Brasil

Introdução: Anemia Aplástica (AA) caracteriza-se por hipoplasia real dos setores de parênquima medular, com lipossustituição, mas sem infiltração neoplásica, fibrose ou atipias. Várias etiologias concorrem para AA, com as infecções virais em cerca de 5%, notadamente a Hepatite B (HBV). O acometimento medular pelo HBV pode ocorrer na fase de recuperação da infecção aguda em intervalo de 3 meses a 1 ano pós contaminação. O presente relato objetiva ilustrar caso de AA associado a HBV (AAH). **Caso clínico:** Homem, 30 anos, sem antecedentes pessoais relevantes, há 1 mês: astenia, queda do estado geral associada a perda de 5 kg no período. Na origem realizado transfusão de 2 concentrados de hemácias e 1 plaquetaférese. Encaminhado por pancitopenia, sem alterações significativas ao exame físico além de palidez importante, com hemograma: GV = 1,92 milhões/mm³, Hb = 6,6 g/dL, Ht = 20,4%, VCM = 106,4f, RDW 20,1%, HCM 34,4 pg, CHCM 32,3 g/dL, Plaquetas = 72 mil/mm³, GB = 2500/mm³ (Neutro = 720, Linfo = 1500, Mono = 190). **AMO:** Intensa hipoplasia real, numerosos adipócitos, linfócitos esparsos e raras células estromais, sem dispoese ou atipias. **Histologia:** celularidade global < 5%, substituição por adipócitos, estroma sem alterações. **Sorologia VHB:** AgHBs = 3989 mUI/mL, Anti-HBs = 1,03 mUI/mL, Anti-HBc = 7,41 mUI/mL. Carga Viral-VHB = 842 UI/mL. Embora o quadro clínico de entrada tenha sido frustrado, o exame sorológico levou ao diagnóstico de AMOAH por VHB, com pronta demanda para tratamento (Tenofovir e Suporte Transfusional). **Discussão:** AA é entidade rara, com incidência estimada entre 1 - 6 casos/milhão/ano, podendo ser congênita ou adquirida, sem preferência entre sexos, com acometimento bimodal entre adulto jovem e idosos. O acometimento medular pelo VHB possui predominância maior em homens e adolescentes. Os mecanismos fisiopatológicos envolvem componente imuno-mediado contra as células-tronco hematopoiéticas, alterações do microambiente da medula óssea, além de disfunção imune e possível suscetibilidade genética. A hepatite-VHB associada parece depender de desbalanço entre a relação de células T citotóxicas (CD8) e as reguladoras (CD4), como observado em biópsias hepáticas, mediada por células de Küpffer, com maior liberação INF- γ pelas células TCD8+. De forma análoga poderia ocorrer também na MO, com estas células de padrão monoclonal, como acontece no parênquima hepático. A AAH é quadro grave e exige atuação rápida, não só pelo prognóstico, mas também pelo delineamento terapêutico, demandando que o quadro (clínico-laboratorial) seja classificado em formas moderada, grave ou muito grave, a depender também dos índices hematimétricos e de medula óssea. O tratamento inclui o da causa-base, o HBV, conforme protocolo do serviço de saúde, assim como o tratamento da insuficiência medular, seja com terapia imunossupressora ou transplante de medula

óssea. **Conclusão:** O presente relato destaca o diagnóstico etiológico da infecção pelo HBV no contexto de AA na investigação de pancitopenia, pela correlação do exame sorológico e avaliação medular com intensa hipoplasia real. No caso, a classificação da aplasia foi estabelecida como moderada, optando-se por terapia de suporte associada a tratamento da causa-base.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.099>

FREQUENCY AND ANALYSIS OF THE EPIDEMIOLOGICAL PROFILE OF PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA IN PATIENTS FROM A BRAZILIAN DIAGNOSTIC CENTER

CPTB Mendonça^a, LG Raimundo^{b,c},
ACP Jesus^{a,c}

^a Pesquisa e Desenvolvimento, Instituto Hermes
Pardini, Vespasiano, Brazil

^b Hematologia Especializada, Instituto Hermes
Pardini, Vespasiano, Brazil

^c Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG),
Belo Horizonte, Brazil

Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) is a disease resulting from a somatic mutation in the PIG-A gene (phosphatidylinositol glycan class A), which encodes an anchor enzyme called GPI (glycosyl-phosphatidylinositol). The alteration in the synthesis of this enzyme leads to partial or total deficiency in anchoring certain proteins to the cell membrane, such as CD55 and CD59, resulting in the development of chronic intravascular hemolysis due to the increased sensitivity of GPI-deficient red blood cells to complement system attack. PNH can appear at any age, predominantly affecting adults between 20 and 40 years old. Its prevalence is estimated at approximately 38 per million individuals, and its incidence ranges from 0.08 to 0.57 per 100,000 person-years worldwide, thus considered a rare disease and, as such, challenging to diagnose. Flow cytometry-based PNH testing is the gold standard for diagnostic assistance, as it employs multiple monoclonal antibodies and a special reagent called Fluorescently Labeled Aerolysin (FLAER) capable of directly binding to the GPI-anchored protein and evaluating its expression with high sensitivity and specificity. PNH erythrocytes are divided into three clones based on the degree of expression of GPI-anchored proteins. A total of 1000 PNH under suspicion sample results were evaluated using flow cytometry at the Hermes Pardini Institute. The aim was to conduct an epidemiological survey of positive cases, as the laboratory receives samples from all over Brazil and there are few reports on this profile in South America. Additionally, a correlation analysis between positive results and other laboratory tests was conducted. The samples evaluated were collected between July 2022 and July 2023. We found a positivity rate of approximately 9.2%, and the age of positive patients ranged from 8 to 78 years old. Patients were stratified by age group and gender, and the results of associated tests were compiled. Our data align with findings in the literature, with women (55%) and individuals aged 31-40 years (21%) being

the majority. However, it was noteworthy to observe a significant percentage of positive PNH cases among individuals under 20 years (12%) and over 60 years (23%). Abnormalities in other tests mainly occurred in hemogram parameters. Around 23% of cases presented clones in only one or two of the three evaluated cellular populations. Although our results represent a small sample, they can draw attention to the need for PNH investigation in individuals not belonging to the groups previously described with higher incidence or those showing alterations only in some other routine laboratory tests. In the case of rare diseases, clinical suspicion is a crucial step in diagnosis. Communication between physicians and the laboratory is vital in some cases, as it is an effective method to detect small PNH clones. The number of positive cases might be higher than believed due to the lack of testing and studies using a sensitive method, although one with a high cost for Brazil's reality.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.100>

APLASIA MEDULAR: ASPECTOS DE DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

LB Oliveira, LL Gatti, R Venerando, JCI Gazola

Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos (UNIFIO), Ourinhos, SP, Brasil

Introdução: Quando se define em linhas gerais o que é a anemia, deve-se compreender a hemoglobina em valores abaixo do esperado, e de que ela é essencial para que a disseminação do oxigênio pelo organismo ocorra, dito isso, o comprometimento desta leva ao déficit de oxigênio dos órgãos, principalmente no sistema nervoso central, coração e músculos. Aplasia medular, ou Anemia Aplástica, se caracteriza pelo desequilíbrio hematopoietico, onde uma hipoplasia medular acarreta hipocelularidade percebendo-se uma pancitopenia pela diminuição das linhagens celulares de eritrócitos, leucócitos e plaquetas, classificando-se em primária (congenita) ou secundária. Doença que se caracteriza por pancitopenia, onde há uma substituição da medula hematopoietica por tecido gorduroso, que ocorre por ineficiência dessas células como forma de manter os fatores hematimétricos nas periferias do organismo. Tratamento de suporte hemoterápico, transplante de células-tronco hematopoieticas e tratamento com imunossuppressores são as possíveis opções para este paciente acometido de tal doença rara, mas que pode ser letal se não tratada a tempo. **Objetivos:** O presente trabalho procura evidenciar a importância ao estudo dessa doença hematológica, de seus desencadeantes, manifestações clínicas e da análise laboratorial minuciosa e correta. **Metodologia:** Este Trabalho é uma revisão bibliográfica descritiva, sem horizonte de tempo, para tanto buscou-se artigos e protocolos recentes para compor a pesquisa. Foram utilizados meios informatizados de pesquisa, excluindo documentos que não atendiam a proposta pretendida no trabalho. **Desenvolvimento e conclusões:** A Anemia Aplástica, ou também chamada Aplasia Medular, é uma doença que acontece por lesão bioquímica. O que ocorre é que a medula é invadida por tecido gorduroso não causando a não ser pancitopenia no

início de sua manifestação clínica, não sendo acometida nem por fibrose ou infiltrações leucêmicas, e justamente por esta pancitopenia, o indivíduo se torna suscetível a infecções e sangramentos, anemia grave apresentando neutropenia, plaquetopenia e eritrocitopenia, não apresentando adenomegalia ou esplenomegalia. Em linhas gerais, é uma anemia normocrômica, normocítica ou macrocítica com volume corpuscular médio entre 95 a 110 fL e hemoglobina abaixo de 10 g/dL, neutropenia menor que $1,5 \times 10^3/\mu\text{L}$ e trombocitopenia menor que $50 \times 10^3/\mu\text{L}$, em casos mais graves a queda dos neutrófilos chega abaixo de $0,5 \times 10^3/\mu\text{L}$ e plaquetopenia menos que $20 \times 10^3/\mu\text{L}$, reticulócitos menor que $20 \times 10^3/\mu\text{L}$ e a celularidade da medula óssea menor a 25% apresentando em média 75% dos espaços medulares que deveriam conter tecido hematopoietico, substituídos por tecido gorduroso e não se encontram celularidade anormal em sangue periférico. Da realização do hemograma, encontram-se semelhanças à leucemia aguda aleucêmica onde restringe-se à medula e não se encontra blastos evidentes no sangue periférico, demonstrando ainda um sangue pancitopênico em que o avaliador da lâmina procure blastos leucêmicos em busca do diagnóstico. Além do hemograma, uma análise da medula é realizada para que um diagnóstico diferencial e seguro seja feito. Entendendo a complexidade e a raridade da Aplasia de Medula, o diagnóstico diferencial se torna a chave para um tratamento eficaz e precoce, por apresentar pancitopenia moderada a grave no sangue periférico e hipocelularidade na medula óssea, seu diagnóstico deve ser por exclusão, visto que outras afecções também manifestam pancitopenia. Argumenta-se que devido à uma agressão à célula tronco hematopoietica pluripotentes, ocorre-se uma diminuição ou até mesmo desaparecimento desta na medula óssea, se manifestando, portanto, de diversas formas diferentes entre os pacientes afetados.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.101>

MASS CYTOMETRY REVEALS A DISTINCT IMMUNOPHENOTYPE IN TELOMEROPATHIES

W Gomes^a, V Carvalho^a, E Martinez^b, S Hama^c, M Karimi^c, G Napolitani^c, G Mufti^c, R Calado^a

^a Department of Medical Imaging, Hematology, and Clinical Oncology, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, Brazil

^b Department of Social Medicine, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, Brazil

^c Comprehensive Cancer Centre, King's College London, London, United Kingdom

Telomere-biology disorders (TBDs) are characterized by short telomeres and defective telomere repair, and clinical manifestations include bone marrow failure (BMF), myeloid neoplasms, fibrotic lung disease and liver cirrhosis. CD4⁺ immunodeficiency has been described in patients with TBD, but no comprehensive profiling of immune cells has been

published to date. The aim of this study was to deep-phenotype lymphocytes, monocytes, natural killer (NK) and dendritic cells (DCs), and to measure serum cytokines, chemokines and growth factors from patients harboring telomere-related pathogenic variants and exhibiting clinical features of TBDs. 20 patients and 10 healthy individuals were recruited, and mass cytometry (CyTOF) analysis of peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) was employed. A total of 32 serum cytokines, chemokines and growth factors were simultaneously measured by Luminex™. CyTOF showed that TBD patients had lower frequency of CD4⁺ lymphocytes compared to controls ($33 \pm 14\%$ vs. $47 \pm 16\%$; $p=0.031$), whereas the opposite was observed for CD8⁺ cells ($54 \pm 14\%$ vs. $41 \pm 11\%$ in controls, $p=0.034$). Accordingly, CD4/CD8 ratio was lower in patients (0.73 ± 0.56 vs. 1.3 ± 0.69 in controls, $p=0.050$). B cells count was also decreased ($4.8 \times 10^4 \pm 5.0 \times 10^4 / 10^6$ cells vs. $9.0 \times 10^4 \pm 3.4 \times 10^4 / 10^6$ cells in controls; $p=0.0047$). Recent thymic emigrants (CD3⁺CD31⁺CD45RA⁺) and absolute counts of naïve CD4⁺, CD8⁺ and B cells were reduced ($p < 0.01$), reflecting the thymic involution and marrow insufficiency normally seen in telomeropathies. Activated effector memory and TEMRA CD4⁺ cells expressing exhaustion markers (C–D4⁺CD45RA⁺/–CCR7–CD38⁺HLADR⁺Ki67⁺PD-1⁺TIGIT^{low}) and proliferating switched memory B cells (CD3⁺CD19⁺IgD⁺CD27⁺Ki67⁺) were higher ($p=0.046$ and $p=0.041$, respectively) suggesting the occurrence of an inflammatory milieu, supported by the prevalence of CD14⁺CD16⁺CXCR3⁺CCR4⁺ monocytes ($2.6 \pm 1.8\%$ vs. $0.81 \pm 0.28\%$ in controls; $p=0.0042$). Regarding T helper cells, T_H1, T_H17 and T_H17.1 were decreased in patients ($p < 0.05$), whereas the T_H2/T_H1 ratio was two times higher (1.6 ± 0.83 vs. 0.82 ± 0.39 in controls; $p=0.013$). Plasmacytoid DCs (CD3⁺CD141⁺CD123⁺CD1c⁺), known inducers of T helper differentiation, were reduced in patients (0.97 ± 0.55 vs. $2.0 \pm 1.0\%$ in controls; $p=0.014$). An effector double negative T cell population (CD3⁺CD4⁺CD8⁺Vd2⁺CD45RA⁺CCR7⁺Tbet⁺Granzyme B⁺) was significantly increased ($6.1 \pm 6.0\%$ vs. $1.3 \pm 1.1\%$ in controls; $p=0.00017$). Circulating mucosal-associated invariant T (MAIT) cells (CD3⁺CD161^{high}V7.2⁺) were markedly reduced ($0.14 \pm 0.18\%$ vs. $2.8 \pm 3.0\%$ in controls; $p < 0.0001$) and, finally, a subset of immature NK cells (CD3⁺CD19⁺CD56^{bright}CD16⁺CD27⁺) were more frequent in patients as compared to controls ($p=0.026$). In addition, patients with TBD also display dysregulated cytokine levels. Telomere length positively correlated with angiopoietin-1, IL-1 superfamily, IL-3, IL-4, IL-7, IL-23, IL-27, M-CSF, MCP-1, MIP-3a and PDGF-BB, indicating that the shortest the telomere, the lowest the levels of these analytes. Taken together, our data show that TBDs feature a distinct immunophenotype, manifested through the depletion of CD4⁺ T and B cells, skewing of helper T cells, accumulation of activated subpopulations expressing inflammatory markers and a dramatic decrease of circulating MAIT cells. Serum cytokines levels are also disrupted, potentially due to the cellular immunity being disturbed.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.102>

POLIMORFISMOS GENÉTICOS E NÍVEIS DE FERRITINA EM PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME EM USO DE DEFERASIROX

ACV Almeida^a, C Dinardo^b, MC Ozahata^a, B Custer^c, EC Sabino^a, S Kelly^c

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

^b Fundação Pró-Sangue Hemocentro de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

^c Vitalant Research Institute, San Francisco, United States

A anemia falciforme é um desafio de saúde pública devido à sua crescente prevalência. As transfusões de sangue são utilizadas para tratar a anemia e vasculopatia decorrentes dessa doença. As transfusões reduzem o risco de acidente vascular cerebral e melhoram a função dos órgãos. Um desafio das transfusões é a sobrecarga de ferro, que está associada a morbidade. Esses pacientes exibem particularidades no metabolismo e distribuição de ferro, e indicadores como a ferritina sérica e o ferro não ligado à transferrina estão relacionados ao número total de transfusões. A quelatação de ferro é essencial para os pacientes dependentes de transfusões, e a adequada remoção do ferro tem conexão com a melhoria da qualidade de vida e expectativa de vida. O Deferasirox é uma opção de quelante via oral a ser utilizado. A ferritina, uma proteína armazenadora de ferro, é um marcador relevante para a sobrecarga de ferro. Ao iniciar o tratamento com quelante, os níveis de ferritina são monitorados para avaliar a eficácia na redução de ferro. Os polimorfismos UGT1A1 rs887829 TT (homozigoto mutado) e CYP1A2 rs762551 CC (homozigoto referência) foram descritos na literatura como preditores de menores níveis de ferritina em pacientes com uso de deferassirox. Desse modo a compreensão da farmacogenômica do deferassirox permite a seleção de doses mais eficazes e com menos efeitos colaterais, com base nas variações genéticas individuais. A Base de Conhecimento de Farmacogenômica (PharmGKB) é uma fonte aberta de informações sobre o impacto das variantes genéticas na resposta aos medicamentos. **Objetivo:** Comparar a frequência de dois polimorfismos genéticos associados aos níveis de ferritina em pacientes com anemia falciforme em uso de Deferassirox entre a população do REDS-III e a população do TOPMED. Metodologia: cálculo da frequência alélica e genotípica com base no sequenciamento de genoma completo do projeto TOPMED, utilizando o teste qui-quadrado para verificar a significância das diferenças encontradas. **Resultados:** Na população falciforme, o polimorfismo UGT1A1 rs887829 ($n=2635$) apresentou frequência de homozigotos referência de 38,10% ($n=1004$), heterozigotos de 47,89% ($n=1262$) e homozigotos mutados de 14,00% ($n=369$). No TopMed ($n=132345$), a frequência foi de 42,09% ($n=55710$) para homozigotos referência, 44,69% ($n=59156$) para heterozigotos e 13,20% ($n=17479$) para homozigotos mutados. O valor do teste χ^2 é 16,93, e o valor de $p < 0.01$. Para o polimorfismo CYP1A2 rs762551, na população falciforme, a frequência de homozigotos referência foi de 13,16% ($n=347$), heterozigotos de 44,47% ($n=1172$) e

homozigotos mutados de 42,35% (n = 1116). No TopMed (n = 132345), a frequência foi de 10,89% (n = 14419) para homozigotos referência, 43,10% (n = 57051) para heterozigotos e 45,99% (n = 60875) para homozigotos mutados. O valor do teste χ^2 é 20,87, e o valor de $p < 0.01$. **Discussão:** O UGT1A1 rs887829, os homozigotos mutados (TT) tem maior prevalência na população falciforme (14,00%), em comparação com a do TopMed (13,20%). O CYP1A2 rs762551, os homozigotos referência (CC) foram mais comuns na população falciforme (13,16%), em comparação a do TopMed (10,89%). **Conclusão:** Esses resultados indicam que a presença da anemia falciforme pode estar associada a uma distribuição diferencial dos polimorfismos genéticos, o que pode ter impacto nos níveis de ferritina em pacientes que fazem uso de deferassirox.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.103>

AVALIAÇÃO DAS FALÊNCIAS MEDULARES CONGÊNITAS DE UM CENTRO DE REFERÊNCIA BRASILEIRO

WSV Júnior, SA Santana, LMB Batista, SEBJ Neves, NM Bernardes, SS Custodio, TV Lourenço, RG Silva, TG Teixeira, SSS Araujo

Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

Introdução: As síndromes de falências medulares congênitas são menos frequentes do que as adquiridas. Em suas formas clássicas geralmente se manifestam na primeira infância com fenótipo clínico característico e história familiar pertinente. Entretanto, tais entidades podem apresentar espectro amplo e por vezes atípico de manifestações dificultando o reconhecimento precoce. Nos últimos anos os avanços nos métodos diagnósticos resultaram na identificação de etiologias anteriormente não reconhecidas. Nos serviços públicos brasileiros apesar dos testes genéticos não se mostrarem amplamente disponíveis aventar a hipótese de falências congênitas é essencial visto que o diagnóstico precoce implica em tratamento apropriado e antecipação das possíveis complicações. **Métodos:** Análise retrospectiva dos pacientes atendidos no Ambulatório de Falência Medular do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, no período de abril de 2022 a abril de 2023. Foram incluídos todos os pacientes com diagnóstico de falência medular congênita e idade superior a 18 anos. Os diagnósticos foram classificados: A) confirmado: pacientes com características hematológicas compatíveis e exames laboratoriais confirmatórios. B) provável: pacientes com características hematológicas compatíveis e alterações fenotípicas e/ou história familiar positiva. C) Possível: pacientes com apenas alterações hematológicas compatíveis. **Resultados e discussão:** Foram inicialmente analisados 78 pacientes portadores falência medular. Dezenove pacientes (24%) foram incluídos na análise pois possuíam diagnóstico de falência medular congênita. Os demais 59 pacientes (76%) se enquadravam no diagnóstico de aplasia de medula idiopática e foram excluídos. Dentre os 19 pacientes estudados 7 apresentavam

diagnóstico confirmado, 8 foram categorizados como diagnóstico provável e 4 pacientes foram classificados como diagnóstico possível. A idade média de diagnóstico das falências medulares congênitas foi de 15,7 anos. Dos pacientes analisados 63 % apresentavam alterações fenotípicas clássicas e 47 % possuíam história familiar de falência medular conhecida. Com relação a gravidade das citopenias apenas 1 paciente preenchia critérios para aplasia de medula grave. Foram registrados 2 casos de neoplasias secundárias, em um paciente portador de Anemia de Fanconi: carcinoma de células escamosas em vulva e carcinoma espinocelular de couro cabeludo. Dados da literatura sugerem que as falências medulares congênitas correspondam a cerca de 10% das falências medulares. A identificação adequada desse grupo de pacientes é fundamental para a condução. Tais indivíduos estão sob risco aumentado de desenvolvimento de neoplasias secundárias necessitando de ações especiais de rastreamento e prevenção. Os pacientes com insuficiência medular constitucional são frequentemente encaminhados para transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH). A identificação de falência medular constitucional antes do TCTH é importante para permitir modificações no condicionamento, bem como a exclusão de doadores familiares portadores do mesmo defeito genético herdado. **Conclusão:** Distinguir falência medular adquirida de constitucional é desafiador em serviços públicos de países em desenvolvimento, mas importante, dadas as implicações clínicas. Embora heterogêneas na apresentação, síndromes específicas podem ser suspeitadas com base na história pessoal, familiar, nos achados físicos e múltiplos órgãos acometidos.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.104>

CLONAL SIGNATURES OF TELOMERE BIOLOGY DISORDERS AS SPECIFIC MARKERS FOR DISEASE DIAGNOSIS AND SURVEILLANCE

LFB Catto^a, EM Groarke^b, DV Clé^a, BA Santana^a, AP Azambuja^{c,d}, MM Oliveira^c, R Shalhoub^e, C Bomfim^{c,d}, NS Young^b, F Gutierrez-Rodriguez^b, R Calado^a

^a Department of Medical Imaging, Hematology, and Oncology, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, Brazil

^b Hematology Branch, National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health, Bethesda, United States

^c Bone Marrow Transplantation Unit, Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, Brazil

^d Hospital Pequeno Príncipe, Curitiba, Brazil

^e Office of Biostatistics Research, NHLBI, NIH, Bethesda, Maryland, United States

Introduction: In inherited marrow failure, clonal hematopoiesis (CH) are known to compensate for the intrinsic restricted cell fitness caused by a germline mutation (adaptive mechanisms) or associates with maladaptive mechanisms of clonal evolution, typically myelodysplastic syndromes or acute

myeloid leukemia (MDS/AML). Here, we characterized for the first time the genomic landscape of telomere biology disorders (TBD), and report clinically significant genotype-phenotype associations that can serve as markers for patients' diagnosis, clonal evolution, and survival. **Methods:** Peripheral blood (PB) samples from 207 TBD patients collected at time of first visit were screened for CH in myeloid and telomere-related genes using an error-correcting DNA sequencing panel at minimum allele frequency (VAF) of 0.5%. Patients were seen at the National Institutes of Health and the Medical School of Ribeirão Preto from 1997 onwards. Clonal trajectories were assessed by single-cell proteogenomic sequencing (scDNA). **Results:** Most patients were symptomatic (83%), particularly having classical dyskeratosis congenita (DC) or marrow failure with lung or liver disease (BMF/PD_LD); 35 were asymptomatic. A germline mutation, found in 92% of patients, correlated with disease onset and inheritance. CH was restricted to symptomatic patients (80/173; 46%), being recurrently found in PPM1D, POT1, TERT promoter (TERT p), and U2AF1^{S34/Q157R}; TP53 mutations were also common (8% of patients). PPM1D, POT1 and TERTp mutations were often at median low VAF (<2%) while U2AF1^{S34/Q157R} and other MDS-related mutations were at VAF>10%. Abnormal karyotype was seen in 14% patients, mostly with chromosomal 1q abnormalities (Chr1q; 9/25). CH frequency increased with aging and associated with patients' phenotypes and the underlying germline mutation: CH in TERTp, POT1, and MDS-associated genes were significantly enriched in TERT, TINF2, and TERC patients, respectively, rarely co-occurring with other germline mutations. CH in TERTp, TP53 and Chr1q associated with poor overall survival (OS) independently from age ($p < 0.001$). Presence of MDS-related mutations dominated by U2AF1^{S34/Q157R}, TP53 mutations, and Chr1q highly associated with development of MDS/AML, regardless of VAF. The cumulative MDS/AML incidence in the cohort was 8% by age of 40, being higher in DKC1, TERC, and TERT patients with CH. Presence of TP53 mutations in PB and age were independent markers of solid cancer development, with head and neck squamous cell carcinoma predominating (43%). scDNA evidenced distinct clonal trajectories between adaptive (POT1, PPM1D, and TERTp) and maladaptive CH. U2AF1^{S34/Q157R} and Chr1q were key drivers of malignancy due to successive acquisition of other MDS-related mutations in single cells; adaptive CH was only found in independent clones (linear vs. branched trajectories, respectively). In all, CH emerged at the HSC level and associated with a myeloid bias, being also present in up to 11% of lymphoid cells. **Conclusion:** The clonal signatures of TBD, not found in immune mediated BMF, are molecular markers of the underlying telomere deficiency that can guide diagnosis, particularly for cases with an unknown germline mutation. CH is also important for surveillance as it identifies high-risk TBD patients with lower OS who could benefit of early intervention. Somatic and karyotypic testing is critical as detection of Chr1q and U2AF1^{S34/Q157R} and TP53 mutations, regardless of VAFs, may warrant earlier therapeutic intervention as it is highly associated with malignancies.

USO CRÔNICO DE DIPIRONA (METAMIZOL) E O DESENVOLVIMENTO DE ANEMIA APLÁSTICA E AGRANULOCITOSE: UMA REVISÃO DE LITERATURA

JA Ferreira^a, GN Christiano^b, GO Alves^c, VS Furlani^d, JYT Ono^e

^a Universidade Cidade de São Paulo (UNICID), São Paulo, SP, Brasil

^b Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas), Campinas, SP, Brasil

^c Universidade Paulista (UNIP), São Paulo, SP, Brasil

^d Universidade Estadual do Centro-Oeste (UNICENTRO), Guarapuava, PR, Brasil

^e Universidade Nove de Julho (UNINOVE), São Paulo, SP, Brasil

Objetivos: Compreender a ocorrência de Anemia Aplástica e Agranulocitose em pacientes que utilizam, cronicamente, a Dipirona (Metamizol). **Material e métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa realizada nas bases PubMed, BVS e Google Scholar utilizando os descritores “dipyrone OR metamizole AND Anemia, Aplastic AND Agranulocytosis”, nos idiomas português e inglês, com dados desde o início dos anos 2000, cujos textos estivessem completos. A partir da combinação dos descritores foram obtidos 294 artigos, mas a revisão foi realizada com 5 estudos que atenderam aos critérios de inclusão. Artigos duplicados foram excluídos. Os dados foram coletados em julho de 2023. **Resultados:** Os estudos utilizados são multicêntricos, caso-controles e de natureza qualitativa e quantitativa. Estudo polonês realizado com uma população de 15 milhões de pessoas demonstrou que, no total, apenas 16 casos de agranulocitose e 27 casos de anemia aplástica foram confirmados devido ao uso de metamizol. Outro estudo realizado em Barcelona, Espanha, avaliou o impacto de diversos medicamentos na ocorrência das patologias citadas, e uma população de 78,73 milhões de pessoas por ano foi avaliada. Nesse caso, foi observada uma incidência anual de agranulocitose de 3,46:1 milhões de pessoas, sendo a Dipirona responsável por mais de 16% dos casos. Por fim, o LATIN, um estudo latino-americano ainda não concluído, revelou uma incidência, por ano, de 0,5 casos/milhões de pessoas e 2,7 casos/milhões de pessoas para agranulocitose e anemia aplástica, respectivamente, no Brasil. **Discussão:** A Dipirona é um potente analgésico e antipirético utilizada amplamente no Brasil, embora seja proibida em países como Estados Unidos, Japão e em muitos países da Europa, em razão de seus efeitos colaterais. O motivo de tal preocupação se deve ao fato de que a Dipirona ou Metamizol, possuem uma mielotoxicidade que pode interferir no sistema hematopoiético, ocasionando em Anemia Aplástica (resulta em anemia, leucopenia e trombocitopenia) e Agranulocitose (contagem de granulócitos inferior a 500/mm³). Dentre os estudos avaliados, todos concordam que há uma relação entre o consumo de Dipirona e a ocorrência de aplasia medular. Entretanto, também afirmam que a incidência é rara e de baixa letalidade. Além disso, os eventos observados foram de ordem idiossincrática, não sendo dose-dependentes. **Conclusão:** A Dipirona possui correlação com o surgimento de Anemia Aplástica e Agranulocitose, mesmo que raramente, em pacientes que fazem uso de tal fármaco.

No entanto, pouco se sabe a respeito de fatores de risco que possam contribuir para tais acontecimentos ou até se os indivíduos afetados já possuíam alguma predisposição às doenças citadas. Para saber com mais profundidade acerca do impacto do medicamento no sistema hematológico são necessários mais estudos, já que um viés limitante da pesquisa foi a ausência de estudos recentes que avaliassem o comportamento farmacológico da Dipirona na atualidade e se sua restrição em tantos países é realmente justificável

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.106>

PRIMEIRO RELATO DE CASO DE FAMÍLIA BRASILEIRA COM HEMOGLOBINAS VARIANTES RARAS: HB MAPUTO E HB OKAYAMA

EA Santos, RS Carvalho, LW Serrão

Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: Hemoglobinopatias são alterações genéticas na molécula da Hemoglobina (Hb). Hb raras Okayama e Maputo apresentam-se silenciosamente quando em heterozigose simples. Podem causar anemias importantes quando associadas a outras hemoglobinopatias. **Objetivo:** Apresentar relato de caso de portadores das Hb Okayama e Maputo na mesma família, nascidos em Duque de Caxias (RJ/Brasil). **Metodologia:** Todos os participantes (menor, pai, mãe e tia paterna) assinaram TCLE, aprovado CEP/HUCFF (5.737.364). Foram realizados exames de sangue contemplando os metabolismos glicídico, férrico, hepático e hemolítico (Pentra ES60 HORIBA®, França), pesquisa molecular para Alfa Talassemia, CLAE/Hb (Variant I Express, Biorad, Japão), vitamina B12, ácido fólico, eletroforese alcalina/Hb, CFO e Sequenciamento SANGER fragmento HBB (chr11: 5226658-5227244, Genome Browser GRCh38/hg38). **Resultados:** família encaminhada ao LACFar/UFRJ para esclarecimento de Hb variante encontrada no “teste do pezinho”. Menor (3 meses) e seu pai apresentaram resultados anteriores descrevendo Hb variante pela CLAE/Hb, sobrepondo HbA2, concentração 35-40%. Resultados do menor mostraram CFO com resistência marcante e anemia ferropriva. Resultados do pai não se observaram carência de ferro, mas resistência na CFO mantida. Foi confirmado para criança presença de 34,5% Hb variante, tempo de retenção (TR) 3,82 segundos, sobreposta à HbA2. Além da criança, pai apresentou 41% Hb variante, TR 3,80 segundos. Eletroforese alcalina/Hb demonstrou migração similar à HbS, em heterozigose, para o pai e menor. Sequenciamento apresentou mutação HBB:c.142G>T em heterozigose para ambos. Parâmetros laboratoriais da mãe não apresentaram alterações, com exceção da Hb glicada, levemente acima do valor de referência (VR). Seu sequenciamento apresentou mutação na posição HBB:c.9T>G em heterozigose. Tia não apresentou mutações no fragmento analisado nem outros resultados fora do VR. **Discussão:** Segundo Giambona (2009), níveis de HbA2 superiores 8% sugerem presença de Hb variante. Hb variantes

candidatas: Hb G Copenhagen, HbE ou Hb Maputo. HbE foi descartada pela mobilidade eletroforética encontrada, semelhante à HbS. Segundo banco de dados de genes variantes da Globina (<https://globin.bx.psu.edu/>), as Hb Maputo e G Copenhagen apresentam mutação no mesmo códon, a mutação observada foi correspondente à Hb Maputo. Sua ausência de repercussão clínica em heterozigose simples pode ser explicada pela estabilidade molecular e afinidade pelo oxigênio normais. Anemia ferropriva observada no menor poderia favorecer a resistência à hemólise na CFO, porém o pai não apresenta anemia e também apresentou resistência osmótica. Eletroferograma da mãe apresentou mutação correspondente à Hb Okayama; apesar de apresentar metabolismo glicídico normal, apresentou HbA1c discretamente acima do VR, sugerindo risco aumentado para diabetes mellitus. Hb Okayama pode eluir juntamente com HbA1c na CLAE/troca iônica, sugerindo valores HbA1c falsamente elevados. **Conclusão:** Dada baixa frequência mundial e pouca literatura existente sobre Hb Maputo e Okayama, nossos achados contribuem para melhor caracterização destas hemoglobinopatias, auxiliando no diagnóstico laboratorial; além de ampliar o registro da frequência de Hb raras no país e chamar a atenção para a associação destas com outras Hb variantes.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.107>

MANEJO CLÍNICO DA COLESTASE INTRA- HEPÁTICA AGUDA NA ANEMIA FALCIFORME (AF): UM RELATO DE CASO

GHNR Vieira, MEAJ Carvalho, MM Almeida,
LR Soares, LPDS Rocha, LTPB Silva, P Vicari,
MS Figueiredo, M Barros, KZ Cecyn

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

Objetivo: Relatar caso de tratamento clínico de colestase intra-hepática aguda em paciente com AF. **Relato de caso:** Homem de 21 anos, com AF em uso de Hidroxiureia (HU) e Voxelotor desde outubro/22. Inicia quadro de hiperbilirrubinemia direta progressiva em fevereiro/2023, sendo então suspenso Voxelotor em fevereiro e HU em maio. Após 1 mês, interna com encefalopatia hepática e alteração de coagulograma, sem dor abdominal ou aumento de hepatomegalia. Exames: Hb 8,1 mg/dL, reticulócitos 221.031/ μ L, DHL1039U/L, bilirrubina (BB) 46,73 (BD 37,71) mg/dL, TGO 417 U/L, TGP 79 U/L, albumina 3,2 mg/dL, INR 1,8, GGT 41U/L, FA 152U/L, sorologias negativas e HbS 87%. RNM de abdome e colângioRM demonstraram fígado de dimensões aumentadas, sem alterações obstrutivas. Devido à colestase intra-hepática, foi submetido à eritrocitaférese (HbS:27%). Anatomopatológico revelou atividade regenerativa hepatocelular, congestão sinusoidal, esparsos focos de necrose com infiltrado linfomononuclear, balonização de hepatócitos, importante fibrose perisinusoidal difusa e plugs biliares. Recebeu alta em esquema transfusional com melhora laboratorial: TGO 239 U/L, TGP 56 U/L, BB 15,3 (BD 9,03) mg/dL, INR 1,6, GGT

55 U/L, FA 198 U/L. **Discussão:** Disfunções hepatobiliares correspondem a 10-40% das complicações da AF, atingindo mortalidade >40%. Dentre os diferenciais agudos destacam-se a crise hepática, sequestro hepático e colestase intra-hepática que se manifestam com dor abdominal em quadrante superior direito (QSD) e icterícia. Na crise hepática e sequestro hepático ocorre hepatomegalia dolorosa, com transaminases normais neste último. Há dilatação sinusoidal, aprisionamento de eritrócitos, colestase intra-hepática e plugs biliares, sendo incomum necrose em anatomopatológico. Neste presente relato, descrevemos o fenótipo clínico mais incomum, mas potencialmente fatal da hepatopatia da AF que é a colestase intra-hepática aguda, cuja fisiopatologia envolve a falcização generalizada dentro dos sinusóides, com isquemia resultante e lesão dos hepatócitos. A apresentação clínica pode ser crise falciforme hepática aguda com dor no QSD e febre. Icterícia marcante pode se desenvolver e há acentuada elevação das transaminases, podendo evoluir para insuficiência renal e coagulopatia. Diferencia-se por poder cursar com áreas de necrose e inflamação. O desfecho favorável depende do diagnóstico assertivo e da instituição terapêutica o mais precocemente possível. O tratamento inclui suporte transfusional, transfusão de troca e correção de coagulopatia. **Conclusão:** Alterações hepatobiliares podem ter alta letalidade, sendo seu diferencial desafiador: toxicidade medicamentosa, sobrecarga de ferro, hepatites virais, além da hipóxia inerente à própria doença. A avaliação requer atenção minuciosa do quadro clínico, laboratorial e radiológico. A biópsia hepática, por ser um exame invasivo e não isento de complicações graves, só deve ser realizada em casos selecionados. Embora o tratamento para complicações hepáticas agudas e crônicas ainda não esteja totalmente estabelecido, o diagnóstico precoce e a rápida instituição de medidas de suporte e de eritrocitoaférese nos casos mais graves, pode levar a um desfecho clínico favorável embora as lesões hepáticas causadas possam ser irreversíveis.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.108>

CLINICAL CHARACTERISTICS OF A LARGE COHORT OF PATIENTS WITH PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA RECEIVING ANTI-COMPLEMENT TREATMENT IN BRAZIL: A MULTICENTRIC REAL-WORLD EVIDENCE.

CC Justino ^a, P Yamakawa ^{a,b}, ARB Fonseca ^{a,b}, VC Molla ^{a,c}, IB Rabelo ^a, MM Arruda ^{a,b}, MS Figueiredo ^a, C Arrais-Rodrigues ^{a,c}

^a Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, Brazil

^b Hospital Sírio Libanês, São Paulo, Brazil

^c Hospital Nove de Julho, São Paulo, Brazil

Introduction: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) is characterized by acquired abnormalities in the PIG-A gene, leading to hemolytic anemia, a hypercoagulable state, and

cytopenias. Complement inhibitors targeting C5 have transformed PNH management. This study assessed clinical characteristics and outcomes of complement inhibition therapy in PNH. **Methods:** Multiparametric flow cytometry identified 151 PNH patients from 1987 to 2022, categorized as classic PNH (group 1), PNH with another hematologic disease (group 2), or subclinical PNH (group 3). Clinical and laboratory data were collected pre- and post-treatment. Informed consent was obtained from all patients. **Results:** Of the 151 patients, 53% were male, and the median age at diagnosis was 34 years. The hemolytic group (n = 90, 60%) exhibited common symptoms: fatigue (88%), hemoglobinuria (60%), abdominal pain (40%), headaches (19%), and dysphagia (17%). Venous thromboembolism occurred in 21 cases (24%), abdominal thrombosis in 11 cases (12%), and arterial thrombosis in eight patients (9%). Acute renal injury requiring dialysis affected five hemolytic patients (6%), with eventual recovery. Anti-complement treatment was administered to the majority of hemolytic patients (n = 62, 69%) after a median time of 22 months. It significantly reduced intravascular hemolysis, improved anemia, and alleviated symptoms. Within six months, 92% achieved transfusion independence, and within a year, 88% reached a good response or better, according to the Severe Aplastic Anemia Working Party (SAAWP/EBMT) hematological response criteria. Overall survival at six years was 92% for classical PNH, 75% for PNH with another hematologic disease, and 67% for subclinical PNH. Notably, treated patients had significantly higher overall survival compared to untreated individuals (100% vs. 41%, p < 0.0001). **Discussion:** Groups 1 and 2, representing hemolytic PNH, exhibited a higher prevalence of symptoms such as fatigue, abdominal pain, and anemia requiring transfusion support, similar to previously reported. In this study, we observed a lower frequency of venous or arterial thrombosis in hemolytic patients, and the incidence of renal dysfunction was lower than previously reported, with only five patients (6%) in the hemolytic group experiencing acute renal failure, and demonstrated renal function recovery after resolving the crisis. Here we present the largest series of anti-complement treatment patients in Brazil. Although most patients treated with eculizumab demonstrate a good response, in previous series about 25-35% of patients continue to experience anemia and require transfusions, and here, we observed better results: 92% of patients achieved transfusion avoidance, with an 88% transfusion avoidance rate within one year, which is classified as a hematological good response. The five-year overall survival rates were 92%, 75%, and 67% in groups 1, 2, and 3, respectively. **Conclusions:** This study corroborates clinical characteristics and PNH subtype distributions found in previous research. Anti-complement treatment effectively controlled hemolysis, improved symptoms, and reduced complications. Lower thrombosis and chronic kidney disease rates, and better hematological responses to anti-complement treatment warrant further investigation in this cohort.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.109>

HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA: ANÁLISE RETROSPECTIVA E RESPOSTA AO USO DE INIBIDOR DO COMPLEMENTO TERMINAL

MDC Gonçalves ^{a,b}, R Marchesini ^{a,b},
AP Azambuja ^{a,b}

^a Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brasil

^b Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brasil

Introdução: A hemoglobínúria paroxística noturna (HPN) é uma doença rara com apresentação clínica variada, incluindo hemólise intravascular mediada pelo complemento e trombofilia ou em associação a falência medular. O uso dos inibidores do complemento terminal (IC) na HPN hemolítica se associa a menor risco de evento trombótico e diminuição da necessidade transfusional. **Métodos:** Estudo retrospectivo de centro único brasileiro incluiu 173 pacientes (pcts) com clone HPN, atendidos entre Jan/2000 e Jun/2023. As características clínicas na primeira consulta, resultados laboratoriais, incidência de trombose, tratamento e desfechos durante o acompanhamento foram consideradas para análise estatística. Os pacientes foram divididos ao diagnóstico conforme parâmetros de hemólise ($LDH \geq 1,5 \times$ LSN e tamanho do clone $> 10\%$) e hipocelularidade de medula óssea ($\leq 30\%$), em três grupos: HPN clássica ($n = 26, 15,0\%$), HPN associada a síndromes de falência medular (HPN/AA, $n = 48, 27,7\%$) e pacientes com HPN subclínica (sc-HPN, $n = 98, 56,6\%$). **Resultados:** 92M/80F, idade mediana 31 anos, sendo 34, 25 e 29 nos grupos HPN clássica, HPN/AA e sc-HPN, respectivamente. Evolução clonal ocorreu em 10,2% dos pacientes com sc-HPN. Medula óssea era hipocelular ($< 30\%$ de celularidade) em 77,4% dos casos (mediana 70% na HPN clássica e 5% nos demais grupos). As contagens de Hb (8,1 g/dL, 7,2 g/dL e 7,0 g/dL), leucócitos (3650, 2660 e 2480) e plaquetas (85000, 25000 e 14000) foram diferentes entre HPN clássica, HPN/AA e sc-HPN, respectivamente ($p < 0,001$). A mediana do clone HPN em neutrófilos (92,7% vs 60,5% vs 3,7%, $p < 0,001$), clone em hemácias (65,1% vs 11,9% vs 0,15%, $p < 0,001$) e dos valores de LDH (1492 vs 482 vs 240, $p < 0,001$) também foram diferentes entre os três grupos. 22 (12%) pacientes desenvolveram trombose de origem venosa ($n = 14$, 63%), arterial ($n = 7$, 31%) e um paciente com trombose venosa/AVCi. A sobrevida foi semelhante entre os grupos, $p = 0,44$. Analisando separadamente os 27 pacientes (15,6%) que utilizaram IC (26 Eculizumabe e 1 Crovalimabe), nenhum paciente apresentou trombose após o início da terapia e não foram observados eventos de infecção grave como pneumonia ou meningite durante o uso dos IC. A resposta clínica foi variada: 3 (11%) resposta menor; 9 (33%) resposta parcial; 9 (33%) resposta boa; 6 (22%) resposta completa. Comparando as coortes pré e pós IC, observamos aumento significativo nos níveis de hemoglobina (6,65 vs 8,95 g/dL) e diminuição do LDH (2224 vs 280 UL), $p < 0,0001$. **Discussão:** Os IC são indicados para os pacientes com HPN hemolítica, com objetivo de diminuição das transfusões e do risco de trombose. Nesta análise observamos que 15,6% de pacientes foram tratados com inibidores do complemento. Houve diminuição significativa da necessidade transfusional

e dos níveis de LDH, sugerindo controle da hemólise intravascular e do risco trombótico. Apesar do benefício do Eculizumab no controle da hemólise e diminuição de trombose, a maioria dos pacientes mantém algum grau de anemia. **Conclusão:** A HPN é uma doença de apresentação clínica heterogênea na qual a maioria dos pacientes que se apresentam com hemólise intravascular ativa se beneficiam significativamente do uso de inibidores do complemento terminal.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.110>

AVALIAÇÃO DO RISCO DA GESTAÇÃO PARA PACIENTES COM DOENÇA FALCIFORME

JFC Sampaio ^a, MM Maciel ^a, ER Meneses ^a,
CFBM Linard ^a, FLC Rosa ^b, AKSL Sobreira ^c,
GF Sá ^a, AVB Araújo ^a, JVA Silva ^a,
PHS Rodrigues ^c

^a Universidade Estadual do Ceará (UECE), Fortaleza, CE, Brasil

^b Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil

^c Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará (Hemoce), Fortaleza, CE, Brasil

Introdução: A Doença Falciforme (DF) é uma anemia hemolítica hereditária que pode causar complicações, como infecções, eventos tromboembólicos e hemorrágicos. A gravidez, nas pacientes com DF, é considerada de alto risco, pois pode aumentar a mortalidade materna e fetal. **Objetivo:** O objetivo deste trabalho foi avaliar as complicações relacionadas à gravidez em pacientes com DF. **Métodos:** Para tanto, foi conduzido um estudo retrospectivo, descritivo e quantitativo, através dos prontuários das pacientes com DF e com histórico de gravidez, acompanhadas em um centro de referência em DF no Ceará, no período de 2014 a 2023. **Resultados:** Foram analisadas 25 pacientes, destas, observamos 45 gestações, das quais 35 evoluíram para o parto, com 33 nascidos vivos e 2 natimortos, e 10 foram abortos. Os abortos e natimortos ocorreram em gestações de 6 diferentes pacientes, e as principais causas foram insuficiência placentária, prematuridade e óbito materno. Todas as pacientes tiveram, pelo menos, um tipo de complicação durante as gestações. Quando observamos a última gestação de cada paciente, em 48% ocorreu prematuridade. Nesta mesma avaliação, foi visto que 96% das pacientes realizaram pré-natal de alto risco. Todas elas foram acompanhadas pelo ambulatório de hemoglobinopatia, 60% delas sem faltas nas consultas. Das gestantes avaliadas, 80% delas necessitaram de transfusão sanguínea na gestação ou no parto, sendo 28% delas incluídas nos protocolos de transfusão de troca programada para gestação. Não houve relato de reação transfusional. Em relação a complicações da DF, foi observado que elas ocorreram em 60% das mulheres, e as complicações relacionadas à gravidez ocorreram em 52%. Das complicações associadas à DF, as mais frequentes foram a síndrome vaso-oclusiva (32%) e a síndrome torácica aguda (20%). Três pacientes (12%) tiveram trombose venosa profunda. As demais complicações da DF observadas foram: pneumonia, síndrome anêmica, convulsão tônico-clônica

generalizada e AVC hemorrágico. Foi observado um óbito materno, em decorrência de AVC hemorrágico, e um óbito após o período gestacional. **Discussão:** Mesmo em acompanhamento pré-natal especializado, a taxa de óbito materno foi de 4%, taxa alta quando comparada à população em geral. A sepse e a síndrome torácica aguda são as principais causas de óbitos de gestantes com DF. No nosso trabalho, a causa do único óbito materno foi decorrente de AVC. Além disso, este estudo apontou uma alta frequência de abortos, prematuridade e natimortos. Devido à sua pequena amostra, nosso trabalho não pode fazer generalizações para todas as gestações de mulheres com DF, mas aponta que mais estudos devem ser realizados para melhor acompanhamento das gestantes com essa doença. **Conclusão:** Portanto, nosso trabalho aponta para um possível elevado risco das gestações em pacientes com DF, em decorrência do alto número de complicações que esta patologia pode causar na saúde da gestante e do feto.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.111>

TROMBOSE DE SÍTIO ATÍPICO EM PACIENTE COM HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA

MHS Duraes, RMMS Soares, CC Sartorio, DN Cysne, RFP Mendes, GC Pereira, DET Silva, JAS Abdon, FD Xavier, FSB Ferreira

Oncologia D'Or Brasília, Brasília, DF, Brasil

Objetivo: Descrever caso de paciente com Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN) com apresentação de trombose em sítio atípico e o manejo do mesmo. **Material e métodos:** Leitura e coleta de dados de prontuário de paciente acompanhado em centro de referência em hematologia. **Resultado:** Paciente masculino, 34 anos, sem comorbidades, teve quadro de Tromboembolismo Pulmonar em novembro/2022 enquanto residia no exterior. Na ocasião, foi observada anemia hemolítica e realizada avaliação para HPN por citometria de fluxo com resultado positivo. Tratamento específico com Eculizumab foi iniciado, com boa resposta clínica. Foi iniciado anticoagulação com Enoxaparina e, depois, trocado por Rivaroxabana. Após retorno ao Brasil em fevereiro/2023, paciente não conseguiu manter uso de Eculizumab no Serviço de Saúde Suplementar, mas permaneceu em anticoagulação plena. Em março/2023, apresentou quadro de hematúria, febre, disúria intensa e obstrução urinária com necessidade de sondagem vesical. A anticoagulação foi suspensa e foi realizada avaliação de imagem com Ressonância Magnética de Pelve que evidenciou aumento prostático, presença de áreas de necrose e descontinuidade uretral. Procedeu-se com ressecção transuretral da próstata e a biópsia da peça revelou extensas áreas de necrose com infarto hemorrágico e embolização maciça em vasos de pequeno e médio calibres, consistentes com Injúria Isquêmica Aguda. Neste período, o paciente havia judicializado o fornecimento do Eculizumab, que foi reiniciado assim como a anticoagulação. Após reintrodução do tratamento, paciente evoluiu com melhora clínica importante e teve alta hospitalar. **Discussão:** HPN é uma doença rara que leva à redução ou ausência de expressão

da proteína de ancoragem glicosilfosfatidilinositol (GPI) na membrana celular. A perda da ancoragem de inibidores de complemento, CD55 e CD59, nas células sanguíneas leva a quadro de hemólise intravascular, com predisposição a trombose e disfunções orgânicas, incluindo falência medular em um subgrupo de pacientes. O manejo destes pacientes é feito com medicações inibidoras de complemento, como Eculizumab e Ravulizumab. O presente caso ilustra uma apresentação rara de trombose prostática durante período sem tratamento adequado. Trombose é a principal causa de mortalidade em pacientes com HPN e geralmente envolve sítios atípicos. A trombose prostática é rara, sendo que o caso relatado demonstra uma apresentação grave, com necessidade de intervenção cirúrgica em paciente jovem com HPN. A frequência de tromboses em HPN sofreu redução importante após o início de uso de inibidores de complemento eficazes. No entanto, em países onde o acesso a essas medicações é difícil, como é o caso de países em desenvolvimento, o manejo destes casos permanece desafiador. Além disso, faltam dados robustos que sustentem a escolha da anticoagulação com anticoagulantes orais diretos frente ao uso de Enoxaparina ou Marevan. **Conclusão:** Trombose é uma apresentação com alto potencial de gravidade no paciente com HPN e pode acometer sítios incomuns. O manejo desses casos muitas vezes é desafiador, principalmente onde o acesso a medicamentos anti-complementos é difícil, como é o caso do Brasil.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.112>

APLASIA MEDULAR EM IDOSOS COM USO DE ELTROMBOPAGUE: SÉRIE DE CASOS

ASA Silva, MESE Sá, MP Cesar, MC Araújo, MFH Costa, JO Vieira, GSD Cortez, EMS Thorpe, AQMS Aroucha, ACC Lopes

Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), Recife, PE, Brasil

Introdução: A aplasia medular é uma doença rara e ao acometer os idosos pode ser considerada de alta mortalidade, em especial pela não indicação do transplante de medula óssea como terapia curativa, associado a elevada mortalidade por infecção e sangramentos nessa faixa etária. O tratamento preconizado é a imunossupressão, bem como o uso de eltrombopague quando o paciente não atinge resposta satisfatória com imunomodulação. **Relato:** Desfecho de 3 casos de anemia aplástica severa em idosos tratados num centro de referência em hematologia do nordeste do Brasil, com idades de 74 anos (sexo feminino), 82 anos (sexo feminino) e 79 anos (sexo masculino) ao diagnóstico. O quadro clínico predominante nos três pacientes era de sinais e sintomas de anemia, febre e sangramento em mucosas e pele. Os pacientes foram encaminhados para ambulatório de hematologia para elucidação diagnóstica. Em relação a antecedentes patológicos, havia diabetes e hipertensão nas duas pacientes de sexo feminino. À admissão, foram realizados mielograma, sorologias e biópsia de medula óssea, com exceção de citogenética, não disponível no momento do diagnóstico, recebendo a confirmação de aplasia medular. Foi realizada pesquisa de hemoglobinúria

paroxística noturna, com ausência de clone nos pacientes estudados. Iniciada ciclosporina na dose padrão, porém dois pacientes não toleraram a medicação e o outro apresentou alteração de função renal, sendo posteriormente suspensa. Não havia indicação de transplante de medula óssea nesses pacientes, sendo optado por iniciar eltrombopague na dose inicial de 50 mg ao dia. A princípio, ficaram internados cerca de 2 a 6 meses por necessidade transfusional, em especial de plaquetas, antes do início da medicação. Atualmente, estão em uso do eltrombopague e seguem livres das necessidades transfusionais, com estabilização das séries plaquetária e eritróide. **Discussão/Conclusão:** É importante ressaltar que apenas a idade como fator isolado não seria contra-indicação para uso da ciclosporina, sendo a imunossupressão ainda a escolha de tratamento de primeira linha, reservando o uso do eltrombopague para aqueles casos onde não há resposta, como nos casos aqui relatados. Outro aspecto importante do tratamento com eltrombopague é a associação de resposta laboratorial multilinhagem e não apenas no setor da trombo-poiese, o que torna a medicação de grande utilidade nessa faixa etária, impossibilitada de terapia com transplante de células tronco e/ou imunossupressão mais intensa.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.113>

OUTPATIENT SUBCUTANEOUS ALEMTUZUMAB IS FEASIBLE AND SAFE FOR APLASTIC ANEMIA AND ASSOCIATED WITH HIGH RESPONSE RATES

AR Fonseca ^{a,b}, CC Justino ^a, VC Molla ^{a,c},
PE Yamakawa ^a, IB Rabelo ^a, A Hill ^d, L Arnold ^d,
R Kelly ^d, M Griffin ^d, T Munir ^d, E Velloso ^e,
T Dalessandro ^e, AM Risitano ^{f,g}, P Scheinberg ^h,
A Kulasekararaj ⁱ, C Arrais-Rodrigues ^{a,c}

^a Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, Brazil

^b Hospital Sírio Libanês, São Paulo, Brazil

^c Hospital Nove de Julho, São Paulo, Brazil

^d Department of Haematology, St James's University Hospital, Leeds, United Kingdom

^e Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, Brazil

^f Department of Clinical Medicine and Surgery, University of Naples, Naples, Italy

^g Severe Aplastic Anemia Working Party, European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), Leiden, Netherlands

^h Division of Hematology, Hospital A Beneficência Portuguesa, São Paulo, Brazil

ⁱ King's College Hospital NHS Foundation Trust, London, United Kingdom

This multicenter international retrospective analysis aimed to evaluate the efficacy and safety of subcutaneous alemtuzumab (ALZ) as an alternative immunosuppressive therapy for aplastic anemia (AA). The study included 57 with AA patients who received ALZ treatment in four centers in Brazil and the

United Kingdom. Most patients had severe aplastic anemia (SAA). The median age of the patients was 52 years, with 21% being older than 65 years. Out of the 60 ALZ treatments analyzed, 57% were first-line treatments, 26% were second-line, and 17% were administered after at least two lines of therapy. At 6 months, the overall response rate (ORR) was 54%. At 12 months, the ORR increased to 57%, with a complete response rate of 18% and a partial response rate of 39%. The cumulative incidence of response was significantly higher in patients younger than 65 years (68%) and in those who received a 103 mg subcutaneous ALZ dose (61%). The overall survival (OS) rates were 84% at 1 year and 71% at 4 years. OS at 4 years was significantly higher in patients who responded to ALZ treatment (hazard ratio: 9.88, 95% confidence interval 2.12 - 46.0, $p=0.004$). Adverse events associated with ALZ were mostly of low grade, and infectious events were infrequent. In conclusion, subcutaneous ALZ appears to be a feasible, effective, and safe alternative to horse antithymocyte globulin (hATG) in patients with aplastic anemia who require immunosuppressive treatment. This is particularly relevant for centers and countries with limited access to hATG.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.114>

DOENÇAS DA SÉRIE VERMELHA: ANEMIAS CARÊNCIAIS, HEMOCROMATOSE E PORFIRIA

CASO RARO DE HEMOCROMATOSE HEREDITÁRIA TIPO 3 EM CRIANÇA NO BRASIL

ACS Kipper, GM Paula, MS Afonso, YL Corado,
ALS Yanai

Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT),
Cuiabá, MT, Brasil

Objetivos: Hemocromatose Hereditária (HH) tipo 3 se caracteriza pela mutação no gene do receptor da transferrina (TFR2); sua apresentação é rara e, em crianças, foram reportados apenas 5 casos em todo o mundo. Este relato é de importância para elucidação da patologia por ser o primeiro caso descrito em criança brasileira. **Materiais e métodos:** As informações foram obtidas por meio de revisão do prontuário e da literatura. **Resultados:** Paciente masculino, 11 anos, com histórico de hemocromatose na família. Buscou atendimento aos 9 anos por asma e dermatite atópica e os exames solicitados constatarem alterações de aminotransferases e ferritina sérica (2580 $\mu\text{g/dL}$). Exame físico com fígado palpável a 2 centímetros do rebordo costal direito. Exames descartaram diagnósticos diferenciais e ressonância magnética de abdome superior constatou concentração hepática de ferro moderada a grave (209 $\mu\text{mol/g}$). Realizada a pesquisa genética com exoma completo, foram identificadas duas variantes em heterozigose composta no gene TFR2, confirmando o diagnóstico de HH tipo 3. Iniciou flebotomias isovolêmicas quinzenais (10 mL/kg), com melhora relativa dos níveis séricos de ferritina, mas sem alcançar as metas terapêuticas. Na 16ª sangria, iniciou-se quelante de ferro (Deferasirox 30 mg/kg/dia), sem boa aceitação e, portanto, a medicação precisou ser suspensa com 15 dias de conduta. Apesar do diagnóstico, o paciente não

apresenta manifestações clínicas significativas relacionadas ao acúmulo de ferro. **Discussão:** O ferro é essencial para o organismo devido a sua função no metabolismo celular, mas pode ser tóxico quando presente em excesso. O gene TFR2 é responsável por codificar proteína transmembrana que medeia a ligação do ferro com a hepcidina, esta inibe a absorção de ferro intestinal e aumenta a liberação de ferro na corrente sanguínea. Na HH tipo 3 há uma mutação no gene TFR2 cursando com diminuição dos níveis de hepcidina, aumentando a absorção de ferro no intestino e a saída de ferro dos macrófagos, levando ao acúmulo do metal nos tecidos, principalmente no fígado. A HH TFR2 é uma doença rara e, geralmente, os diagnósticos são feitos por volta da terceira década de vida, sendo relatados apenas alguns casos na infância. O paciente descrito trata-se do brasileiro mais jovem a ser relatado como portador de HH TFR2, sendo diagnosticado aos 9 anos de idade. As manifestações clínicas da HH tipo 3 como cirrose, insuficiência cardíaca e artropatias, decorrem de anos de acúmulo de ferro, o que justifica a apresentação mais tardia da doença. É fundamental o diagnóstico precoce pois permite instituir terapêutica com a finalidade de evitar o acúmulo de ferro e melhorar o prognóstico. **Conclusão:** Apesar da HH TFR2 ser mais diagnosticada em adultos, não podemos subestimar o acometimento em crianças, pois o acúmulo tecidual de ferro ao longo dos anos pode causar lesões irreversíveis, o que aumenta a morbimortalidade do paciente. Mediante o diagnóstico precoce do caso, o tratamento composto por sangrias e quelantes de ferro pôde ser iniciado antes do paciente apresentar manifestações clínicas da doença. O menino e sua família foram orientados quanto a raridade e gravidade do caso, assim como a necessidade do tratamento e acompanhamento frequentes para evitar complicações e proporcionar melhor qualidade de vida.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.115>

ANÁLISE DO PERFIL DE PACIENTES SUBMETIDOS A SANGRIA TERAPÊUTICA REALIZADO PELA AGÊNCIA TRANSFUSIONAL DE UM HOSPITAL PRIVADO DA CIDADE VOLTA REDONDA/RJ

CB Morato

Grupo GSH, Brasil

Objetivo: O estudo teve como objetivo analisar o perfil dos pacientes submetidos a sangria terapêutica realizados pela agência transfusional de um hospital privado da cidade do Volta Redonda no ano de 2022. **Materiais e métodos:** Trata-se de uma pesquisa de abordagem descritiva e quantitativa, obtidos através de análises do TDSA Sistemas. O presente estudo refere-se a um trabalho descritivo e retrospectivo dos indivíduos submetidos a sangria terapêutica no GSH CORP Participações S.A, de 01 de janeiro de 2022 a 31 de dezembro de 2022. Foram analisados sexo, idade, volume retirado e indicação clínica dos indivíduos. **Resultados:** No período analisado foram realizadas 140 sangrias terapêuticas com predominância do sexo masculino, representados por 90%. A faixa de idade predominante foi de indivíduos de 40 a 60 anos

(68%), seguido de 20 a 40 anos (17%) e acima de 60 anos (15%). Nas indicações clínicas, hemocromatose foi a frequente com 74%, seguido de Policitemia com 19% e Poliglobulia com 7%. Os pacientes de repetição foram representados por 12%, realizando em média de 04 a 05 sessões com intervalos de 7 a 15 dias, retirando de 450 a 500 mL de sangue em cada sessão. Nas intercorrências, hipotensão e lipotimia representaram <10% não sendo necessário prescrição de reposição e liberados após avaliação médica. **Discussão:** A sangria terapêutica é um procedimento similar a doação de sangue, com a diferença que o sangue é desprezado após a coleta e tem finalidade de reduzir alguns sinais e sintomas de diversas doenças. Pode ser realizada regularmente ou de forma esporádica. A indicação, volume a ser retirado e a frequência são definidos pelo médico assistente em conjunto com o hematologista, sempre considerando o diagnóstico, os testes laboratoriais, os sintomas e eventuais reações adversas em sangrias anteriores. Apesar de ser um procedimento simples e seguro, eventualmente o paciente pode manifestar reações adversas devido a redução transitória do seu volume sanguíneo, podendo também apresentar hematomas no braço, reações vaso vagas, fadiga, hipotensão, lipotimia e prostração. O termo de consentimento informado é aplicado ao paciente submetido a sangria terapêutica, esclarecendo-o sobre os benefícios e riscos inerentes ao procedimento. **Conclusão:** No período analisado de 2022 foram realizadas 140 sangrias terapêuticas, média de 12 sangrias/mês com predominância do sexo masculino, idade de 40 a 60 anos, sendo hemocromatose o maior índice de indicação clínica. Em pacientes jovens a indicação da sangria terapêutica é associada em maior parte à reposição hormonal para ganho de massa muscular. A reposição hormonal masculina é um tratamento baseado na reposição sintética da testosterona que pode decair por diversos fatores, como obesidade, problemas de saúde, estresse psicológico e andropausa e com essa queda nos níveis de testosterona os homens costumam apresentar diminuição da libido, ganho de peso, insônia, calvície, irritabilidade, perda de massa muscular e óssea. O uso da testosterona em doses acima do normal pode desencadear o aumento da contagem de glóbulos vermelhos levando o indivíduo a problemas cardiovasculares e nesses casos a sangria terapêutica é o tratamento mais indicado.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.116>

POLICITEMIA COMO MANIFESTAÇÃO LABORATORIAL NA HEMOCROMATOSE

PAD Santos^a, JD Ribeiro^a, DF Vellasco^a,
BCC Reis^{b,c}

^a Faculdade de Ciências Médicas de Três Rios, Três Rios, RJ, Brasil

^b Centro de Terapia Oncológica de Petrópolis (CTO), Petrópolis, RJ, Brasil

^c Universidade de Vassouras, Vassouras, RJ, Brasil

Introdução: A hemocromatose hereditária (HH) é uma desordem autossômica recessiva, caracterizada pelo acúmulo de ferro em vários órgãos. O principal gene associado é o HFE

C282. Também são descritas outras mutações como H63D, S65C e as formas wild type. Os sintomas podem variar dependendo do local de deposição de ferro. Diversos algoritmos são desenvolvidos com o intuito de facilitar a investigação da patologia porém nem sempre é uma tarefa simples. **Objetivo:** Descrever um caso sobre HH em uma apresentação atípica através de diagnósticos de exclusão levando em consideração as dificuldades relacionadas ao custo dos exames. **Relato de caso:** Paciente, 57 anos, masculino, interna em um hospital para esclarecer aumento de volume abdominal. Na admissão se encontrava assintomático. USG de abdome total, evidenciou ascite leve sem alterações hepáticas. Colhida amostra do líquido para análise, com citologia oncológica negativa. Hemograma evidenciou aumento de hb (18,1). Durante anamnese, paciente relatou que irmão possui HH. Referiu oscilações em glicemias recentes e hipogonadismo. Exame físico não demonstrou estigmas de doença hepática crônica. Solicitado dosagem de ferritina (16100 e saturação de transferrina (58%). Sorologias para hepatite, EPO, coagulograma, AFP, enzimas hepáticas e canaliculares normais. Solicitado TC de abdome sem contraste, não mostrou quaisquer alterações hepáticas. Resultado de teste genético C282Y e H63D negativo e S65C positivo. Paciente não possuía condições financeiras para realizar outros testes genéticos. Devido ao quadro clínico do paciente e afastar outras causas, foi fechado diagnóstico de hemocromatose hereditária, sendo indicado flebotomia. Posteriormente, filho do paciente também foi diagnosticado com hemocromatose mantendo também acompanhamento. **Discussão:** A HH pode se desenvolver com ausência de lesões orgânicas apesar de níveis elevados de ferro e ferritina. Recomenda-se então que os pacientes com estudos anormais de ferro sejam avaliados como pacientes com HH, mesmo na ausência de sintomas. Existem certos grupos de alto risco que devem ser alvo de avaliação, como aqueles com história familiar. Os níveis elevados de Hb e Ht podem ser secundários ao aumento da absorção de ferro pelos precursores eritróides na medula óssea. Devido ao alto custo e dificuldade de se realizar testes adicionais, foi iniciado a investigação de HH através de diagnósticos de exclusão de outras patologias hematológicas e hepáticas conforme algoritmos publicados pela Hepatology e New England. Em uma recente revisão da New England a ausência de nódulos hepáticos através de uma USG abdominal, exclui a necessidade de se realizar RNM ou TC contrastada. Nosso paciente possuía TC sem contraste sem alterações e AFP normais. A falta de estigmas de doença hepática crônica, somados a ausência de alterações laboratoriais como bilirrubinas, albumina e INR, afastou-se a necessidade de biópsia hepática para confirmação de cirrose. Como o paciente não apresentava fortes sintomas sugestivos de policitemia vera, não houve abordagem sistematizada do diagnóstico. Por questões financeiras o paciente não realizou pesquisa para JAK2. Apesar disso, possuía eritropoietina dentro dos limites da normalidade. **Conclusão:** A dificuldade de se realizar exames de alto custo, principalmente nos serviços públicos, não permite muitas vezes uma melhor elucidação dos casos, sendo necessário lançar mão de outras alternativas que nos auxiliem na busca pelo diagnóstico. A flebotomia foi realizada prontamente, no qual houve melhora do caso.

ALTERAÇÕES ERITROMÉTRICAS NOS HEMOGRAMAS DE PACIENTES COM INFECÇÃO PELO *HELICOBACTER PYLORI*: ESTUDO RETROSPECTIVO DE CENTRO ÚNICO_HC-FMB-UNESP

PGC Hannun, CM Duarte, CV Oliveira, MAM Rodrigues, Niero-Melo L.

Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Botucatu, SP, Brasil

Objetivo: Analisar quantitativamente os dados dos eritrométricos em hemogramas dos pacientes com diagnóstico de infecção por *H. pylori*, com o escopo de qualificar o tipo de anemia e suas características fisiopatológicas. **Métodos:** Trata-se de um estudo retrospectivo e transversal, no qual foram analisados prontuários eletrônicos de pacientes do HC-FMB-UNESP, com inclusão de pacientes submetidos ao exame de endoscopia digestiva alta (EDA), no ano de 2018, com diagnóstico confirmado de infecção por *H. pylori*, cujos dados eritrométricos de sangue periférico (hemograma) foram compilados e analisados por estatística descritiva. **Resultados:** 558 pacientes tiveram diagnóstico confirmado de infecção por *H. pylori* foram incluídos na análise. As médias (e desvios-padrão) dos índices foram: G.V. = 4.140.000/mm³ (0,098)_Hb = 11,962 g/dL (2,538)_Ht = 36,503% (7,337)_VCM = 89,072 fl (8,897)_HCM = 29,152pg (3,416)_CHCM = 32,569 g/dL (1,718)_RDW = 16,500% (3,008)_plaquetas = 247.903/mm³ (110.023). Em 260/558 pacientes (46,6%) observou-se anemia, com predominância de normocitose (66,1%, n = 260) e de normocromia (75,4%, n = 260); menores frequências de microcitose (21,5%, n = 260), macrocitose (12,3%, n = 260) e hipocromia (24,6%, n = 260). A anemia do tipo normocítica normocromica foi a mais frequente (61,5%, n = 260). Adicionalmente, 342/558 pacientes (61,3%) apresentaram anisocitose e 58/558 pacientes (10,4%) apresentaram plaquetopenia concomitante. **Discussão:** O presente trabalho revela a provável associação entre infecção pelo *Helicobacter pylori* e alterações hematológicas subsequentes. Estudos anteriores (Kassahun et. al.; C. Hershko et al.) fortalecem a conclusão de nossos achados, em que a constatação de aumento do RDW (não só como indicativo de anisocitose, mas revelador de inequívoco stress eritropoético), além de associação da plaquetopenia, como características pertinentes ao quadro de infecção pelo *H.pylori*, acrescenta uma nova frente à discussão fisiopatológica. Assim, como inúmeros estudos apontam que a associação anemia e *H. pylori* se relaciona principalmente com a menor captação de ferro pelas microvilosidades intestinais, o que poderia gerar um quadro de ferrodeficiência (com ou sem anemia ferropriva), e que se caracterizaria por esperadas microcitose e hipocromia, observamos em apenas 52/260 pacientes; ou seja, 19,6% dos pacientes anêmicos estudados. Os frequentes achados de normocromia e normocitose apontam para provável atividade inflamatória associada ao *H.pylori*, em que a gastrite seria responsável pela ação da hepcidina que se imporia sobre a resposta ao stress eritropoético, inibindo a contraparte da ação da eritropoietina (EPO), levando à menor resposta da medula óssea (MO) no setor eritroide. Mais investigações deverão prosseguir para refinar o conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes a essas alterações, levando à compreensão plena e consequentes implicações

clínicas e terapêuticas. **Conclusões:** Nossos resultados indicam a importância da avaliação hematológica de pacientes com sintomas dispépticos com anemia, seja normocítica e normocrômica, com anisocitose, e que apontam para possível infecção pelo *H. pylori*.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.118>

FRATURAS ÓSSEAS SECUNDÁRIAS À TERAPIA COM FERRO ENDOVENOSO EM PACIENTES COM TELANGIECTASIA HEMORRÁGICA HEREDITÁRIA: RELATO DE CASOS

AL Oliveira, ACLD Nascimento, FGB Chaves, LFBH Junior, CP Marques, AID Ennes, CFCF Filho, J Rays, JT Hidal, N Hamerschlag

Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A telangiectasia hemorrágica hereditária (THH) é um distúrbio hemorrágico raro. Manifesta com malformação de vasos sanguíneos que resultam em sangramentos e anemia ferropriva. A reposição de ferro é necessária e a carboximaltose férrica (CMF) está sendo cada vez mais utilizada visto sua eficácia e posologia. Uma complicação relacionada à medicação é a hipofosfatemia causada pela hipersecreção do hormônio fator regulador de crescimento de fibroblastos 23 (FGF-23), podendo gerar lesões ósseas. Relatamos dois casos clínicos com diagnóstico de THH em uso frequente de CMF que apresentaram fraturas ósseas patológicas como evento adverso. **Caso 1:** Paciente masculino, 75 anos, realiza aplicações mensal de CMF há 6 anos. Evoluiu com queixa de dor em região do quadril e costelas a direita. Investigação com ressonância nuclear magnética (RNM) de quadril direito com fratura incompleta femoral; Tomografia computadorizada (TC) de tórax com fraturas costais mais evidentes no 1° e 2° arcos direitos, no 2°, 4°, 5°, 6°, 8° e 10° arcos esquerdos e densitometria óssea com osteoporose. Exames laboratoriais com Paratormônio (PTH) pg/mL 51,2 (15-65); Cálcio iônico (CAi) mmol/L: 1,26 (1,14 - 1,31); fosfatase alcalina (FAL) U/L: 152 (40-129); fósforo mg/dL: 1,2 (2,5 - 4,5); Creatinina mg/dL 0,83 (0,7 - 1,2); Vitamina D ng/mL: 44; eletroforese de proteínas normal. **Caso 2:** Paciente masculino, 56 anos, realiza aplicações de CMF a cada dois meses. Evoluiu com fraturas no 3° arco costal esquerdo e 6° arco costal direito comprovada por TC de tórax; fraturas do táluse osso navicular direito descritas em RNM de tornozelo e densitometria óssea com osteopenia. Exames laboratoriais com PTH pg/mL: 68,9; Cai mmol/L: 1,19; FAL U/L: 358; Fosforo mg/dL: 2,1; Creatinina mg/dL: 0,87; Vitamina D ng/mL: 36; eletroforese de proteínas normal; FGF 23 kRU/L: 123 (26-110). Diante dos casos levantada hipótese de hipofosfatemia e fraturas ósseas induzidas pelo uso crônico da CMF. Realizada troca da formulação para Sacarose férrica e iniciado reposição de fósforo, vitamina D e cálcio. **Discussão:** A hipofosfatemia secundária a CMF está associada ao aumento do FGF-23, causando redução da reabsorção renal de fosfato e aumento da excreção urinária. A ativação da vitamina D também é inibida, induzindo a hipocalcemia leve e aumento da concentração de PTH. Níveis

baixos de fosfato e cálcio prejudicam a mineralização do osso. Sugerem-se que os principais fatores de risco associados são a formulação do ferro e a dose cumulativa. Portadores de doença renal crônica são menos acometidos devido a menor taxa de filtração de fosfato. Embora não haja estudos com comparativos há descrição que a incidência de sintomas é maior com CMF do que com a sacarose férrica. É indicado a dosagem de fósforo para pacientes que realizam infusões frequentes de ferro e investigação de lesões ósseas na presença de sintomas. Diante do diagnóstico, a medida mais eficaz é interrupção da CMF e troca por outra formulação. É preconizado a reposição de fosfato, vitamina D, cálcio e seguimento clínico adequado. **Conclusão:** A terapia com CMF pode causar hipofosfatemia e, em alguns casos, induzir osteomalacia grave com fraturas múltiplas. É importante o reconhecimento das complicações relacionadas à medicação para oferecer prevenção e tratamento adequado ao paciente.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.119>

PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO POR ANEMIAS CARENIAIS NO ESTADO DO ACRE, ENTRE 2011 A 2020: UMA ANÁLISE NA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA

TRJ Gonçalves, ALPS Guimarães, MS Bandeira, EA Teles, AM Pereira, YPD Santos, SS Gomes, MGA Nascimento, TS Oliveira, CF Mendes

Universidade Federal do Acre (UFAC), Rio Branco, AC, Brasil

Objetivos: Analisar e descrever o perfil clínico-epidemiológico dos quadros de anemias carenciais na população pediátrica acreana entre 2011 a 2020. **Materiais e métodos:** Estudo de série temporal, de base populacional utilizando-se dados do Sistema de Informações Hospitalares (SIH) entre 2011 e 2020, referentes ao número de internações, com ênfase na idade de 0 a 19 anos, disponíveis no Departamento de Informática do SUS (DATASUS), tabulados com auxílio do programa Excel. **Resultados:** Na população etária de 0 a 19 anos do Acre, a prevalência se dá no sexo masculino, sendo esse um padrão que se repete em outros estados da região Norte (Amapá, Amazonas, Rondônia e Tocantins). Já em relação à cor/raça, identifica-se no Acre prevalência na população parda, seguida da população indígena, amarela e branca. Quanto ao perfil clínico, cerca de 62,84% são anemias carenciais, o que se encontra acima da média nacional; a morbidade hospitalar no estado, contudo, tem incidência maior entre outras anemias (como a falciforme). **Discussão:** Presença da anemia torna-se um problema de saúde pública, dado que, no Brasil, é uma das principais deficiências nutricionais na infância e adolescência, com a prevalência da anemia por deficiência de ferro (ADF), relacionada à desnutrição, além de outros fatores como sangramento gastrointestinal, maior demanda por micronutrientes, diminuição da absorção dos nutrientes envolvida com as parasitoses. Esse último fator, apresenta uma importância na Região Norte, em que há uma prevalência de parasitoses de 98,11%, vinculado, principalmente, à falta de saneamento básico e práticas inadequadas de higiene

e alimentação presentes nessa região do país. Isso, estende-se para as vulnerabilidades sociais, econômicas e culturais encontradas nas populações parda e indígena, mesmo que ainda possa haver subnotificações. A discreta diferença da anemia entre os sexos segue o padrão de outros estudos na população pediátrica, embora já evidenciado a associação da deficiência de ferro em pré-escolares da Amazônia Ocidental brasileira com o sexo masculino, incluindo possíveis fatores como a maior atividade da eritropoiese na vida fetal, as reservas e absorção de ferro reduzidas e maiores perdas intestinais. O fato das anemias nutricionais, frequentemente, serem assintomáticas ou com sintomas inespecíficos, dificulta o rastreamento e diagnóstico precoce na população pediátrica, principalmente, em estados que apresentam menor desenvolvimento. **Conclusão:** na região Norte, destaca-se a anemia nutricional, com prevalência de deficiência de ferro associada à presença marcante de parasitoses intestinais em crianças e adolescentes. Essa situação destaca a necessidade de discutir as condições de saneamento básico e assistência socioeconômica na região, especialmente em estados como o Acre. É essencial compreender as diferentes situações dentro da região para desenvolver políticas públicas para combater e prevenir a anemia na população pediátrica.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.120>

COMBINAÇÃO GÊNICA É CAUSA RARA DE HEMOCROMATOSE EM ADOLESCENTE BRASILEIRA

MS Afonso, ACS Kipper, YL Corado, GM Paula, ALS Yanai

Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT), Cuiabá, MT, Brasil

Objetivos: Hemocromatose Hereditária (HH) tipo 1 é uma doença genética caracterizada por acúmulo progressivo de ferro no organismo, prevalente em adultos e o genótipo clássico responsável pela manifestação é bem descrito na literatura. Este caso é de importância para o conhecimento e tratamento da patologia pois a paciente tem manifestação precoce e combinação genética singular. **Materiais e métodos:** As informações foram obtidas por meio de revisão do prontuário e da literatura. **Resultados:** Paciente feminina, 16 anos, portadora de síndrome CHARGE, doença celíaca e intolerância à lactose, com histórico familiar de hemocromatose. Aos 15 anos, em exames para acompanhamento de sua condição, detectou-se elevações de ferritina (221,4 ng/mL) e índice de saturação de transferrina (60%). Exames descartaram diagnósticos diferenciais e ressonância magnética de abdome superior detectou sinais de sobrecarga hepática de ferro (4,7 mg/g). Realizada pesquisa genética com reação em cadeia da polimerase, foi identificada uma única mutação em heterozigose da variante H63D no gene HFE, caracterizando HH tipo 1. Iniciou quelante de ferro (Deferasirox 20 mg/kg), com sete meses de uso houve anemia com diminuição do ferro sérico de 197 µg/dL para 38 µg/dL e o tratamento foi descontinuado. Após dois meses, retornou com ferro sérico de 213,56 µg/dL, quando a medicação foi reinserida e utilizada por apenas um

mês. Exames após cinco meses constataram ferro sérico de 205,79 µg/dL e o tratamento com flebotomias isovolêmicas não pôde ser instituído devido sua condição clínica síndrome. **Discussão:** A proteína hepcidina é responsável pela regulação da absorção intestinal de ferro e sua saída dos macrófagos. Nos portadores de HH tipo 1, há alteração genética que gera perda da afinidade da proteína HFE pelo receptor 2 da transferrina, reduzindo a formação do complexo responsável por estimular a expressão da hepcidina. Duas mutações foram descritas e consideradas responsáveis pela maior parte dos casos: a C282Y e a H63D. A homozigose C282Y está presente em cerca de 90% dos casos, enquanto a mutação heterozigótica H63D apresenta incidência igual entre doentes e não doentes, sugerindo que necessita de mutações adicionais para que haja a manifestação da doença. A predominância é do sexo masculino (92%), a faixa etária ao diagnóstico é de 24 a 81 anos, e os dados referentes a incidência em adolescentes são insuficientes. O caso descrito é único por tratar-se de uma adolescente, sexo feminino, portadora da variante H63D em heterozigose no gene HFE e, ainda assim, manifestar a doença. Complicações crônicas decorrentes do excesso de ferro no organismo, como artropatias e hepatopatias, manifestam-se após anos de acúmulo, levando a apresentação tardia da patologia. É importante identificar a doença precocemente, pois possibilita a implementação de tratamentos com o objetivo de evitar o excesso de ferro e melhorar a perspectiva de saúde. **Conclusão:** A literatura carece de dados estatísticos acerca da sobrecarga de ferro em adolescentes, devido à manifestação tardia. Nas famílias com histórico de hemocromatose faz-se necessária a avaliação da cinética do ferro a partir da adolescência, em busca de identificar alterações laboratoriais sugestivas da doença. A paciente e seus familiares foram orientados sobre a importância do acompanhamento regular do quadro, a fim de evitar complicações e melhorar o prognóstico.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.121>

ANEMIA FERROPRIVA E DESNUTRIÇÃO NA POPULAÇÃO INDÍGENA NO BRASIL: UM PANORAMA EPIDEMIOLÓGICO DOS ÚLTIMOS ANOS.

JA Ferreira, ACDB Gomes, MEBS Canto, FC Rosa, GS Zveibil

Universidade Cidade de São Paulo (UNICID), São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: Analisar o perfil epidemiológico das internações da população indígena por anemia ferropriva e desnutrição nos últimos anos no Brasil. **Materiais e métodos:** Estudo epidemiológico ecológico de série temporal a partir da coleta de dados de 2022, do Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/DATASUS). Foram estudadas as internações por anemia por deficiência de ferro e desnutrição em indígenas de 2018 a maio de 2023. As variáveis consideradas foram: sexo, região e faixa etária. Utilizou-se o meio de estatísticas descritivas para a análise. **Resultados:** Nos anos estudados, tiveram 3.059 internações de indígenas por anemia ferropriva

e desnutrição, sendo 1.622 pela primeira causa e 1.427 pela segunda. Ao separar por região, vemos que a região Norte tem maior número de internações com 1.348 casos, seguido da Centro Oeste com 1.094, depois região Sul com 253, Nordeste com 235, e Sudeste com 129. Ao analisar a evolução dos anos, temos que em 2.018 foi de 414, 2019 com 559, 2.020 com 447 e 2.021 com 639, 2.022 com 724, 2.023 até maio possui 237 notificações. Ao analisar o sexo, o masculino possui 1.399 casos e o feminino com 1.660 casos. Em relação à faixa etária, temos que as crianças indígenas de 1 a 4 anos tem mais internações com 747, já menor de um ano tem 634 casos, outra faixa etária que merece atenção são as mulheres com idade de 20 a 49 anos, que possuem 406 casos. **Discussão:** A desnutrição e a anemia presente em grande parte da população indígena do Brasil, aumenta a incidência de doenças infecciosas e desempenhando um papel importante na sequência de eventos que levam ao óbito. Em relação à análise temporal, percebe-se números crescentes, evidenciando a grave crise humanitária dos últimos anos. Ao comparar os dados com outras bases de dados, nota-se uma inconsistência, já que os números declarados pelo Subsistema de Atenção à Saúde Indígena no Sistema Único de Saúde (SasiSUS) é cerca de seis vezes maior que os números deste estudo. Demonstrando que os dados oficiais não refletem a absoluta realidade, gerando um alerta a todos os profissionais de saúde. **Conclusão:** Fica claro a necessidade de planejar estratégias de intervenção adaptadas à realidade local. Também deve ocorrer a estruturação dos serviços de saúde e de assistência para que o monitoramento e vigilância das condições nutricionais e a certificação do acesso pleno à alimentação adequada e saudável seja garantido, sendo a dificuldade de acesso à região um desafio para os gestores para esse monitoramento contínuo. Além disso, mais estudos devem ser fomentados para que essas comorbidades desta população ganhe a notoriedade necessária.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.122>

ASPECTOS DO DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA ANEMIA FERROPRIVA

LG Moura, HOM Filho, PP Dias, AKA Arcanjo, AMR Pinheiro, KSB Dantas

Centro Universitário INTA (UNINTA), Sobral, CE, Brasil

Objetivos: Compreender os aspectos do diagnóstico e do tratamento da anemia ferropriva. **Material e métodos:** Trata-se de um estudo exploratório por meio de pesquisa bibliográfica não sistematizado, sendo operacionalizada a partir da busca eletrônica de artigos presentes nas bases de dados: Google Acadêmico, Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Medical Publications (PubMed). Para os critérios de inclusão, foram selecionados trabalhos publicados no período de 2019 a 2023, contendo o texto na íntegra, nos idiomas português e inglês, que atendessem ao objetivo proposto. Foram excluídos artigos publicados antes do ano de 2019, em forma de resumos e não publicados. **Resultados:** A anemia ferropriva é um tipo de anemia carencial, caracterizada pela deficiência de

ferro nas hemácias, logo, pela baixa concentração de hemoglobina no sangue, essa patologia atinge todos os grupos sociais, em especial, crianças, gestantes e mulheres em idade reprodutiva. Dessa forma, os altos casos de anemia ferropriva são considerados um problema de saúde pública, que se não diagnosticado e tratado precocemente, pode acarretar graves complicações. Além disso, com relação ao diagnóstico clínico da anemia ferropriva, existem sinais e sintomas típicos, como apatia, cansaço e taquicardia, os quais surgem quando a anemia ferropriva já está instalada. Com relação ao diagnóstico laboratorial pode-se identificar a anemia ferropriva de forma mais precoce e específica, antes do estabelecimento da anemia, por indicar o estágio da deficiência de ferro. Ademais, o tratamento da anemia ferropriva é baseado na suplementação nutricional de ferro, através de medicamentos, preparações de sais de ferro ou consumo de alimentos fonte do mineral. A suplementação tem o intuito de reverter a baixa concentração de hemoglobina e repor o estoque de ferro corporal e deve ser implementado por no mínimo, dois a três meses. **Discussão:** A partir dos artigos revisados, entende-se que o diagnóstico da anemia ferropriva não deve ser tardio, pois os sinais clínicos são detectados apenas em quadros avançados e um diagnóstico precoce acarreta menos complicações e melhor evolução do tratamento. Outrossim, a suplementação de ferro é eficiente para elevar a concentração de hemoglobina e do estoque do mineral, evoluindo com melhora do estado clínico e laboratorial do paciente. **Conclusão:** Conclui-se, portanto, que a anemia ferropriva é uma questão de prevalência considerável que pode causar déficit à saúde e à qualidade de vida, entretanto, pode ser evitada, se diagnosticada precocemente, além de eficientemente curada se instituídos o tratamento medicamentoso e nutricional.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.123>

ANEMIA FERROPRIVA EM GESTANTES

PP Dias

Centro Universitário INTA (UNINTA), Sobral, CE, Brasil

Objetivos: Compreender os sinais e sintomas clínicos da anemia megaloblástica. **Material e métodos:** Trata-se de um estudo exploratório por meio de pesquisa bibliográfica não sistematizado, sendo operacionalizada a partir da busca eletrônica de artigos presentes nas bases de dados: Medical Publications (PubMed), Scopus (Elsevier), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Google Acadêmico. Para os critérios de inclusão, foram selecionados trabalhos publicados no período de 2018 a 2023, contendo o texto na íntegra, nos idiomas português e inglês, que atendessem ao objetivo proposto. Foram excluídos artigos publicados antes do ano de 2018, em forma de resumos e não publicados. **Resultados:** A anemia ferropriva é uma condição clínica causada pela deficiência de ferro, seja por baixa ingestão ou por condições patológicas, cursando com uma diminuição da produção de hemoglobina, a qual é uma proteína transportadora de oxigênio. Assim como nas demais anemias, essa cursa com astenia, fraqueza e palidez cutaneomucosa. Na gravidez, observa-se um aumento da

demanda de ferro pelo organismo para o crescimento do útero, do feto e da placenta. Com isso, em uma grande porcentagem de grávidas, a falta de suplementação ou alimentação inadequada cursa com anemia ferropriva. **Discussão:** Na mulher, essa condição clínica pode surgir devido a grandes perdas de sangue no período menstrual ou outras condições patológicas. Durante a gestação, a anemia ferropriva ocasiona diversas consequências para a mãe e para o feto. Como exemplo, pode-se citar um aumento do risco de prematuridade, aumento da mortalidade perinatal, bem como pré-eclâmpsia. Baseado nisso, é necessária uma abordagem para o tratamento dessa patologia na gravidez. Somando-se a isso, grávidas anêmicas podem ter fadiga, tontura, fraqueza e falta de ar de maneira acentuada, comprometendo seu bem-estar e a segurança do feto, devido a eventuais riscos de queda. A conduta médica inicial é a suplementação com ferro oral, a exemplo do sulfato ferroso. Tal ação cursa com um aumento da hemoglobina. Em contrapartida, faz-se necessário salientar a importância da adesão ao tratamento medicamentoso, que, muitas vezes, pode ocasionar agravar efeitos adversos inerentes da gestação, como constipação e náuseas. Ademais, uma modificação na dieta é de grande valia para o êxito do tratamento. O aumento do consumo de alimentos ricos em ferro, como carnes vermelhas magras, vegetais verde-escuros, cereais e leguminosas contribui para o aumento dos níveis séricos de ferro durante a gravidez. **Conclusão:** Portanto, é possível concluir que a anemia ferropriva é uma condição clínica prejudicial para a mãe e para o feto, podendo evoluir para complicações obstétricas. Por conseguinte, é válido esclarecer as dúvidas da gestante e salientar sobre a importância da união do tratamento medicamentoso e da mudança de hábitos alimentares para que haja sucesso na terapêutica.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.124>

REVISÃO INTEGRATIVA SOBRE ANEMIA NA POPULAÇÃO INDÍGENA BRASILEIRA (2000-2022)

BKAFM Sá, MS Nunes

Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), São Carlos, SP, Brasil

Introdução/Objetivos: A avaliação do estado nutricional é considerada uma ferramenta importante para detectar problemas na infância e vida adulta. Agravos como anemia e déficit de altura para idade, que mostram desnutrição crônica, são indicadores de vulnerabilidade socioeconômica e de insegurança nutricional. Os principais grupos afetados pela anemia são, novamente, as crianças, e as gestantes indígenas. O objetivo do estudo foi efetuar revisão sobre estudos publicados entre 2000 e 2022 sobre anemia na população indígena brasileira. **Material e métodos:** Foram utilizadas as bases Scielo, BVS, Scopus, Embase, Web of Science, Pubmed, ScienceDirect e Scopus, usando-se termos de busca em português (para as bases Scielo e BVS) e em inglês (para as demais

bases), para o período de janeiro de 2000 a novembro de 2022. Os termos usados para a busca foram: 'anemia' e 'povos indígenas', 'índigenas' ou 'índios'. Os termos em inglês foram: 'anemia' e 'indigenous people' e 'brazil'. **Resultados:** Após exclusão de artigos em duplicatas, foram encontrados 18 artigos científicos, uma tese e dois artigos de revisão. Os estudos encontrados foram efetuados com povos indígenas do Centro-oeste, Norte, Nordeste, Sul e Sudeste, predominando estudos no Norte e Centro-Oeste. Os grupos de estudo foram crianças e as respectivas mães, mulheres em idade reprodutiva ou gestantes. Apenas dois estudos avaliaram anemia em idosos. A maior parte dos estudos publicados é referente ao período de 2000 a 2010, apenas 3 estudos ocorreram após 2010. As coletas de dados foram realizadas entre 1995-2019. De todos os artigos, 17 utilizaram estudo transversal, e apenas um, que fez utilização de série temporal. Grande parte dos artigos dispôs de sangue periférico, por meio de polpa digital, como método de análise para anemia. Os estudos avaliaram indígenas de 17 etnias brasileiras. A prevalência de anemia em todas as populações estudadas foi alta, chegando a 83,3% dos participantes avaliados. **Discussão:** Os achados de anemia, corrobora em diversos fatores associados, como desnutrição crônica, insegurança alimentar, dificuldade no acesso à alimentação nos territórios, os quais potencializam ainda mais o risco para anemia nas populações indígenas. A carência de estudos atuais, pode ser considerada como um problema para análise e acompanhamento atual da condição nutricional dos povos indígenas, tendo em vista as crianças e mulheres, como grupos de risco, sobretudo, após 2010. A revisão conseguiu identificar muitos estudos na primeira década, porém, na segunda década houve uma diminuição na quantidade de publicações. Isso pode ser explicado, devido a uma maior burocracia em pesquisas envolvendo indígenas, ocasionando para uma maior demora nas publicações. Essa revisão mostrou diversas lacunas no conhecimento científico acerca deste tema na população indígena. **Conclusões:** A prevalência de anemia na população indígena brasileira, em especial nas crianças e adolescentes, continua alta. Há um déficit de estudos recentes sobre anemia nos povos indígenas na literatura científica, provavelmente por viés de publicação, por dificuldade no acesso, ou ainda, por falta de interesse no tema. A alta prevalência ainda demanda políticas públicas específicas voltadas aos povos indígenas.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.125>

SINAIS E SINTOMAS CLÍNICOS DA ANEMIA MEGALOBLÁSTICA

PP Dias, HOM Filho, LG Moura, AKA Arcanjo, AMR Pinheiro

Centro Universitário INTA (UNINTA), Sobral, CE, Brasil

Objetivos: Compreender os sinais e sintomas clínicos da anemia megaloblástica. **Material e métodos:** Trata-se de um estudo exploratório por meio de pesquisa bibliográfica não

sistematizado, sendo operacionalizada a partir da busca eletrônica de artigos presentes nas bases de dados: Medical Publications (PubMed), Scopus (Elsevier), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Google Acadêmico. Para os critérios de inclusão, foram selecionados trabalhos publicados no período de 2018 a 2023, contendo o texto na íntegra, nos idiomas português e inglês, que atendessem ao objetivo proposto. Foram excluídos artigos publicados antes do ano de 2018, em forma de resumos e não publicados. **Resultados:** Anemia megaloblástica por deficiência de B9 (folato) e B12 (cianocobalamina) ocorrem em vários países e representam um problema de saúde pública que afeta milhares de pessoas ao redor do mundo. Tal patologia faz parte de um grande grupo denominado de anemias carenciais, sendo predominante em idosos, vegetarianos rigorosos e em pessoas que apresentam problemas de absorção gastrointestinal. É caracterizada pela falta de vitamina B12, bem como situações de hemorragia, infecções, doenças crônicas e neoplasias. O diagnóstico precoce faz-se necessário para evitar possíveis complicações, como alterações hematológicas, manifestações digestivas, cardiovasculares e neuropsiquiátricas irreversíveis. A presença de sintomas atribuíveis à anemia depende do nível da deficiência, da gravidade, do nível de hemoglobina e da saúde geral da pessoa. **Discussão:** Com base em estudos, nota-se que as manifestações clínicas variam de sintomas leves a severos. Os sinais e sintomas surgem assim que as reservas orgânicas do corpo são esgotadas em virtude de um balanço negativo. Inicialmente, observa-se uma tríade comum: fraqueza, glossite e parestesias. Além disso, pode haver icterícia, mucosas hipocoradas e perda de peso. Sintomas mais acentuados, a exemplo de palidez acentuada, fazem parte dos efeitos fisiopatológicos, devido a diminuição da hemoglobina. Ademais, observam-se alterações neuropsiquiátricas, neuropatia óptica, neuropatia sensitivo motora e neuropatia autonômica envolvendo os plexos mioentérico, a inervação autonômica da bexiga, podendo ocasionar, nesta situação, um quadro de bexiga neurogênica. Com a evolução do quadro clínico, o doente pode apresentar perda da propriocepção e sensibilidade vibratória, bem como alterações visuais decorrente da atrofia óptica. **Conclusão:** Portanto, é possível concluir que a anemia megaloblástica se manifesta com um conjunto de sinais e sintomas clínicos que se agravam de acordo com a gravidade da doença, que podem ser melhorados ou revertidos com a reposição de vitamina B12.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.126>

ANEMIA FERROPRIVA EM INDÍGENAS: DESVELANDO ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS NA REGIÃO NORTE DO BRASIL

SVS Peixoto, VKG Lima, EP Silva, LFS Azevedo,
KOR Borges

Universidade do Estado do Pará (UEPA), Belém, PA,
Brasil

Objetivo: Descrever o perfil epidemiológico de indígenas internados por anemia ferropriva na região Norte do Brasil,

no período de 2013 a 2022. **Material e métodos:** Trata-se de um estudo descritivo, transversal, de abordagem quantitativa, realizado a partir de dados disponibilizados pelo Sistema de Informações Hospitalares (SIH) do Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Foram incluídas internações por diagnóstico de Anemia Ferropriva (CID 10 - D50) em indígenas na região Norte do Brasil no período de 2013 a 2022. Os dados foram tabulados e analisados no software Microsoft Excel 2016 considerando as variáveis sexo, faixa etária e óbitos. **Resultados:** No decorrer de 10 anos, foram notificadas 152 internações por anemia ferropriva na região norte do Brasil entre a população indígena, compondo 2% do total de internações causadas por anemia por deficiência de ferro. No período analisado, a mortalidade foi de 2,7% (n = 4). Foi constatada tendência maior de casos em relação ao sexo masculino 55% (n = 83), enquanto a população feminina respondeu a 45% (n = 69). Quanto à idade, verificou-se maior incidência entre crianças de 05 a 09 anos com 13% (n = 20), de 01 a 04 anos correspondendo a 12,5% (n = 19), menor que 1 ano com 8,5% (n = 13). Entre os adultos, os mais acometidos foram indivíduos de faixa etária igual ou superior a 70 anos com 12,5% (n = 19), seguidos por 50 e 59 anos com 9% (n = 14). **Discussão:** A taxa de mortalidade associada à anemia ferropriva, pode parecer baixa, mas ainda assim é uma preocupação considerando que é uma condição tratável e a mortalidade poderia ser evitada com uma detecção e tratamento adequados. Diante as internações registradas, nota-se a prevalência de meninos, de idade pré-escolar e escolar. Esse perfil de acometimento é significativamente preocupante considerando os impactos à medida que pode afetar o crescimento, o comportamento, a concentração, o desenvolvimento da linguagem e causar fadiga, reduzindo a prática de atividade física. Por outro lado, os resultados também destacam que os adultos mais afetados são os idosos. Esses dados sugerem que a anemia ferropriva continua a ser um problema de saúde ao longo da vida, afetando tanto as crianças quanto os idosos. Com isso, a anemia ferropriva acarreta várias consequências, não somente para o indivíduo afetado, pois é privado desfrutar do direito básico de saúde garantido pela constituição brasileira, mas também para a aldeia em que convive, haja vista que não poderá contribuir para a organização laboral e cultural cultivada pela comunidade indígena na qual está inserido. **Conclusão:** Com base nos dados apresentados, podemos concluir que a anemia ferropriva é um problema de saúde relevante na região norte do Brasil, especialmente entre a população indígena. Ações voltadas para educação em saúde, melhoria do acesso a alimentos ricos em ferro, suplementação nutricional e acompanhamento multidisciplinar regular podem contribuir significativamente para reduzir a incidência e o impacto dessa doença na região, melhorando a qualidade de vida e o bem-estar dessa população.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.127>

ACURÁCIA DA AVALIAÇÃO DA CONJUNTIVA PALPEBRAL NO DIAGNÓSTICO DE ANEMIA E SUA VARIAÇÃO COM O GRAU DE EXPERIÊNCIA CLÍNICA DO EXAMINADOR

LFB Botelho, VAE Jorge

Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa, PB, Brasil

Introdução: A sintomatologia da anemia é bastante inespecífica, marcada, principalmente, pela palidez, mais bem avaliada em mucosas, em especial a conjuntiva palpebral. Entretanto, esse achado semiológico pode ter muitos significados e geralmente traz baixa concordância entre avaliadores, sem consenso na literatura para melhora da acurácia em profissionais mais experientes. **Objetivo:** O trabalho tem por objetivo central avaliar a acurácia da ectoscopia do descoramento em conjuntivas para o diagnóstico de anemia e sua variação com a experiência clínica do examinador. **Materiais e métodos:** Estudo observacional, transversal, individuado e analítico. Um total de 54 pacientes, teve sua conjuntiva palpebral avaliada por um grupo de internos, residentes e/ou especialistas, além do registro de admissão médica. Como também foi observada a hemoglobina, utilizada como padrão-ouro para diagnóstico de anemia. Para cada grupo de examinadores foi calculada a acurácia, sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo, razão de verossimilhança positiva e negativa do exame de mucosas. Também foi avaliada concordância entre grupos pelo coeficiente Kappa ponderado linearmente. Além disso, analisando a associação da graduação em cruzeiros com o nível de hemoglobina, foi aplicado o teste de Kruskal-Wallis para cada grupo. A significância para todos os testes foi estabelecida em 5%, sendo p valor $< 0,05$ estatisticamente significativo. As análises foram feitas no software estatístico Jamovi 2.2.5. **Resultados e discussão:** A acurácia no diagnóstico de anemia para os grupos de internos, residentes, especialistas e registro admissional foi respectivamente 67,4% (IC 95% 52,5-80,1%); 66,7% (IC 95% 49-81,4%); 61,1% (IC 95% 43,5-76,9%); 60,5% (IC 95% 43,4-76%). A concordância entre os grupos foi baixa para a maioria das comparações, sendo aceitável entre residentes e registro admissional, mas inexistente entre residentes e especialistas. Houve associação estatisticamente significativa entre a graduação da palidez e a hemoglobina apenas no grupo de internos. **Conclusão:** Não houve diferença estatisticamente significativa entre a acurácia, e outros testes diagnósticos, mostrando, dentro das limitações do estudo, que a experiência clínica não exerce influência sobre a avaliação da conjuntiva palpebral em nosso meio.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.128>

DEFICIÊNCIA DE VITAMINA B12 POR MUTAÇÃO DO GENE GIF ASSOCIADO À MUTAÇÃO DO GENE MTHFR COM HIPERHOMOCISTEINEMIA E RISCO TROMBÓTICO

JTDS Filho, AB Paulo, YECD Maciel, FP Viana, APG Silva, VM Calil, ABG Louvain, ECB Martins

Faculdade de Medicina de Campos (FMC), Campos dos Goytacazes, RJ, Brasil

Introdução: A deficiência do fator intrínseco (OMIM 261000) é uma desordem rara associada à redução da absorção da vitamina B12 por deficiências do fator intrínseco gástrico por mutações do gene GIF (cobalamin binding intrinsic factor, CBLIF). A deficiência de vitamina B12, além de manifestar-se como anemia megaloblástica, alterações digestivas e neurológicas, também está associada à hiperhomocisteinemia. Por outro lado, a mutação do gene da MTHFR (metilenotetrahidrofolato redutase) reduz a atividade da enzima MTHFR que participa do ciclo de remetilização da homocisteína em metionina. Apesar de sua variação natural ser comum em pessoas saudáveis, alguns polimorfismos também estão associados à hiperhomocisteinemia, evento esse que favorece a ocorrência de fenômenos trombóticos. **Objetivo:** Relatar um caso de deficiência da vitamina B12 por mutação do gene GIF concomitante com mutação do gene MTHFR associado à hiperhomocisteinemia. **Relato de caso:** Paciente do sexo feminino, 34 anos, branca, procurou atendimento hematológico para investigação de risco trombótico. Durante a anamnese, a paciente relatou histórico familiar de trombose venosa profunda e embolia pulmonar em dois familiares de primeiro grau. Apresentava queixas de astenia e prostração recorrente, além de desconforto e dores musculares em membros superiores e inferiores. Também referia pirose e epigastralgia, mas negava emagrecimento, náuseas, vômitos ou diarreia. Ao exame clínico não apresentava alterações significativas. Exames laboratoriais evidenciaram anemia macrocítica (hemoglobina 10,6 g/dL, hematócrito 32,5%, VCM 108 fL), deficiência de vitamina B12 88 pg/mL (ref. > 300 pg/mL), deficiência de ácido fólico 3,2 ng/mL (ref. $> 3,8$ ng/mL) e elevação dos níveis de homocisteína 27,6 μ mol/L (ref. < 15 μ mol/L). A paciente apresentava homozigose para a mutação C677T no gene da enzima MTHFR realizada previamente por seu histórico familiar. A investigação para deficiência de vitamina B12 foi negativa para os anticorpos anti-fator intrínseco e anti-células parietais. Foi realizado o sequenciamento e detectado presença, em heterozigose, da variante descrita como NM_005142.2(GIF_v001): c.435_437delGAA; p.(Lys145-del), classificada como variante de significado incerto, no gene GIF, associado a deficiência de fator intrínseco (OMIM: 261000), de herança autossômica recessiva. A paciente foi submetida à reposição de ácido fólico oral e vitamina B12 intramuscular. A paciente evoluiu com melhora dos sintomas de astenia, prostração e dores musculares. Os exames após o tratamento normalizaram: hemoglobina 12,4 g/dL, hematócrito 37,6%, VCM 89 fL, vitamina B12 864 pg/mL, ácido fólico 24 ng/mL e homocisteína 7,7 μ mol/L. **Discussão:** A má absorção específica de B12 deve-se à mutação genética no gene GIF, que codifica o fator intrínseco gástrico. A vitamina B12, nesse sentido, é uma coenzima de duas reações bioquímicas, em uma dessas reações atua na metilação da homocisteína em metionina usando o metiltetra-hidrofolato (metil-THF) como doador de metila. Devido a isso, a diminuição dos níveis séricos de vitamina B12 associada à mutação do MTHFR diminui a conversão de homocisteína em metionina, implicando na hiperhomocisteinemia. **Conclusão:** Portanto, o presente caso mostra a importância de um diagnóstico efetivo da deficiência da vitamina B12 relacionada a mutações genéticas, visando precaver agravamentos por alterações

tromboembólicas associadas à hiperhomocisteinemia, tendo assim um desfecho modificável.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.129>

PREVALÊNCIA E FATORES DE RISCO DA ANEMIA FERROPRIVA EM GESTANTES: UMA REVISÃO DE LITERATURA

JA Ferreira ^a, GO Alves ^b, JYT Ono ^c, GN Christiano ^d, VS Furlani ^e, LAL Komati ^a

^a Universidade Cidade de São Paulo (UNICID), São Paulo, SP, Brasil

^b Universidade Paulista (UNIP), São Paulo, SP, Brasil

^c Universidade Nove de Julho (UNINOVE), São Paulo, SP, Brasil

^d Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas), Campinas, SP, Brasil

^e Universidade Estadual do Centro-Oeste (UNICENTRO), Guarapuava, PR, Brasil

Objetivos: Analisar os fatores de risco e a ocorrência da anemia ferropriva em gestantes. **Material e métodos:** Trata-se de uma revisão de literatura na qual foram usados os descritores “Anemia, Iron-Deficiency”, “Gravidez”, “Pregnancy” e “Risk factors”. Os critérios de inclusão foram artigos dos últimos 5 anos, em português e inglês e textos completos e os de exclusão foram artigos duplicados. Dessa forma, foram encontrados 52 artigos na Pubmed e 201 no Science Direct, porém a revisão utilizou 9 que atendiam aos critérios. **Resultados:** Foi observado que os fatores de risco mais frequentes para anemia ferropriva em gestantes foram: idade acima de 35 anos, número de gestações maior que 2, mulheres que passaram por abortos, número de partos maior que 1, renda baixa, dieta vegetariana, hábito de beber café ou chá forte, baixo peso antes da gravidez e doenças hematológicas. Ademais, notou-se um padrão em relação à deficiência de ferro em gestantes de 26 a 28 semanas e também que, caso elas tenham ferritina baixa no pré-natal precoce, as chances de desenvolver anemia mais tarde durante a gravidez são altas. Outra condição observada foi a maior queda de ferro em gestações com espaçamento menor que 2 anos. Por fim, um dos estudos feitos no Brasil, no entanto, contradiz alguns dados, pois chegou em uma maior prevalência de anemia ferropriva em parturientes acima do peso. **Discussão:** A prevalência da deficiência de ferro que tem como consequência a anemia ferropriva em gestantes foi estudada principalmente em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento e apresentou padrões parecidos, seja na China ou na Índia. Isso porque a suplementação de ferro tem relação com a realização de pré-natais, os quais estão mais acessíveis a mulheres com maior poder aquisitivo. Além disso, alguns estudos fizeram a correlação com níveis educacionais, o que também corroborou com essa relação socioeconômica. Assim, caso a paciente esteja com deficiência de ferro no começo da gravidez e não saiba disso, posteriormente, terá mais problemas, pois já ocorre naturalmente uma baixa do mineral nas semanas gestacionais mais tardias. No que tange ao número de

gestações, os dados concluem que essas mulheres não tiveram o tempo necessário para repor seus estoques de ferro, o qual é bastante requisitado para a manutenção de uma gravidez saudável. Apesar do estudo brasileiro mostrar uma diferença em relação aos fatores de risco para a anemia ferropriva, deve-se ressaltar que nos casos apresentados a doença não teve relação direta com o estado nutricional da gestante. **Conclusão:** A anemia por deficiência de ferro tem relações fortemente consolidadas com fatores gestacionais naturais e financeiros, dessa forma, é preciso investimento por parte dos governos dos países, principalmente, subdesenvolvidos. Nesse quesito, planejamento familiar, acesso à atendimento médico e educação em saúde são essenciais. Por conseguinte, a suplementação de ferro será mais eficaz se associada a acompanhamento adequado e, consequentemente, menos intercorrências em relação ao recém-nascido e à mãe acontecerão.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.130>

PREVALÊNCIA DA ANEMIA CARENCIAL DE FERRO EM MULHERES LATINO-AMERICANAS EM IDADE REPRODUTIVA: UM ESTUDO COMPARATIVO

JA Ferreira ^a, GN Christiano ^b, JYT Ono ^c, GO Alves ^d, VS Furlani ^e

^a Universidade Cidade de São Paulo (UNICID), São Paulo, SP, Brasil

^b Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas), Campinas, SP, Brasil

^c Universidade Nove de Julho (UNINOVE), São Paulo, SP, Brasil

^d Universidade Paulista (UNIP), São Paulo, SP, Brasil

^e Universidade Estadual do Centro-Oeste (UNICENTRO), Guarapuava, PR, Brasil

Objetivos: Analisar de forma comparativa a prevalência de anemia ferropriva em mulheres em idade reprodutiva, 15 a 49 anos, no ano de 2019 no Brasil e na América Latina. **Material e métodos:** Estudo ecológico, de caráter quantitativo, com base de dados proveniente do departamento de informática do Sistema Único de Saúde do Brasil (DATASUS) e World Health Statistics 2023. Primeiramente, utilizou-se no DATASUS os seletores de período, CID-10, faixa etária e sexo, sendo, respectivamente: 2019, anemia por deficiência de ferro (D50), 15 a 49 anos e feminino. No que tange ao World Health Statistics 2023, verificou-se a prevalência da anemia ferropriva em mulheres de 15 a 49 anos nos países da América Latina em 2019. **Resultados:** Os principais achados demonstram que, no período, a prevalência no Brasil permeava 16,1%, enquanto, nos demais países da América Latina os valores eram de 19%. No Brasil, com 2.480 casos de anemia na população estudada, as ocorrências por região foram: Sudeste (35%), Nordeste (28%), Sul (15%), Norte (11%) e Centro-Oeste (9%). Na América Latina, os países de maior prevalência foram: Haiti (47,7%), República Dominicana (26,4%), Bolívia (24,4%), Venezuela (24,2%), Paraguai (23%), Colômbia (21,2%) e Peru (20,6%). A

média global foi 29,9%. **Discussão:** A prevalência da anemia ferropriva é um indicador base de saúde pública, visto que, possui causas não nutricionais e, principalmente, nutricionais. No que tange à mulheres em idade reprodutiva, a nocividade pode ser exacerbada pela influência da concentração de hemoglobina no sangue materno e seus reflexos na gravidez. A literatura evidencia alto risco de parto prematuro, baixo peso ao nascer, baixos estoques de ferro ao nascer e déficit cognitivo em recém-nascidos. Ao analisar os países latino-americanos, nota-se que o Haiti possui os maiores índices de anemia na América Latina e também supera a média global de prevalência, assim, supõe-se maiores riscos atribuídos à gestação e ao desenvolvimento das crianças haitianas em relação aos demais países latino-americanos. No Brasil, a região Sudeste apresenta maior prevalência no país, além de ser superior à média global, evidenciando a carência de medidas para evitar os reflexos da anemia ferropriva nas mulheres em potencial de gestação e gestantes, principalmente por ser pilar da Política Nacional de Atenção Integral à Saúde da Criança. **Conclusão:** O principal achado evidencia que o Brasil tem uma média menor de prevalência da anemia ferropriva em mulheres em relação à média dos demais países da América Latina. E fica evidente, inclusive, que a média da união e suas regiões se equiparam a alguns países da América Latina, supondo talvez, que apesar do subdesenvolvimento, podemos compartilhar similaridades em políticas públicas e traços genéticos em comparação ao restante do mundo. A média brasileira é 13,8% menor que a global, deixando ao entendimento subjetivo, que apesar da penúria, o país emprega políticas públicas e medidas assistenciais-preventivas que podem ter um real impacto nesse desfecho.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.131>

ANEMIA FEROPRIVA SECUNDÁRIA A LINFANGIOMATOSE INTESTINAL

ML Puls, TFN Araújo, BA Souza, CF Moraes,
CD Liz, PHA Moraes, RS Szor, VC Molla,
CAR Silva

Hospital Nove de Julho, São Paulo, SP, Brasil

Introdução/Objetivos: Descrição de diagnóstico e condução de caso de anemia ferropriva secundária a causa incomum. **Material e métodos:** Relato de caso descritivo, a partir de dados de prontuários eletrônicos, com consentimento do paciente. **Resultados:** Paciente de 31 anos, sem uso de medicamentos contínuos e sem comorbidades conhecidas. Relato de vertigem, astenia, náusea e palpitações há aproximadamente um mês. Admitido em consultório de hematologia com os seguintes exames - Hb 5,7 g/dL; VCM 58 fl; HCM 15; RDW 19%; Série branca e plaquetária dentro da normalidade. Ferro sérico 11 ug/dL; Ferritina 1.9 ng/mL; Saturação de transferrina (ST) 2%. Negou exteriorização de sangramentos, alterações de hábito intestinal ou perda ponderal. Exame físico sem alterações relevantes além de palidez cutâneo-mucosa intensa. Indicado avaliação de trato-gastrointestinal e reposição com derisomaltose férrica 1.5 g parenteral seguido de glicinato férrico 300 mg em duas tomadas diárias. Quinze

dias após, apresentou resposta parcial ao tratamento, apresentando Hb 9,8 g/dL; VCM 78 fl; reticulócitos 85.850/uL; ferritina 26 ng/mL; ST 31%. Realizou endoscopia digestiva alta e colonoscopia, ambas sem evidência de focos ativos de sangramentos que justificassem o quadro. Naquele momento, optado em acompanhar a evolução com a reposição oral de ferro. Paciente apresentou nova queda de hemoglobina em trinta dias após os exames, atingindo Hb de 6.7 g/dL, mantendo ferropenia. Indicado cápsula endoscópica e nova infusão de ferro parenteral. O exame de imagem revelou “segmento curto, cerca de 1min de gravação, do terço médio do delgado com diversas áreas elevadas, vermelhas, sem padrão vilositário, com pontos esbranquiçados superficiais e dispostos de forma circunferencial além de sangue vivo e melena na região e em todo o restante do íleo, podendo corresponder a linfangioma”. Foi encaminhado para avaliação da equipe de Cirurgia do Aparelho Digestivo com Hb de 11,1 g/dL, após a última reposição parenteral de ferro. Indicado abordagem cirúrgica. Realizado enterectomia do segmento e anastomose entero-entérica latero-lateral via laparoscópica. Recebeu orientações de dieta leve e alta hospitalar no primeiro dia de pós-operatório. O anátomo-patológico e a imunohistoquímica do produto da enterectomia descreveram proliferação circunscrita de vasos dilatados de parede fina, que se anastomosam, sem atipias das células endoteliais de revestimento, atingindo mucosa e submucosa, com positividade para CD31, Podoplanina (D2-40), ERG e negativo para Herpes Vírus Humano tipo 8 (HHV8), compatível com linfangioma. No momento, paciente clinicamente bem, assintomático, em acompanhamento trimestral. Apresenta aumento progressivo dos níveis de hemoglobina (último em faixa de 12 g/dL), mantendo 200 mg de ferro elementar diários com proposta de suspensão após resolução da anemia. **Discussão:** Linfangiomas são má-formações tumorais raras, benignas, originadas de vasos linfáticos, frequentemente assintomáticos. O diagnóstico de nosso paciente foi estabelecido após a confirmação de anemia ferropriva sintomática, sendo investigado com a avaliação endoscópica do trato gastrointestinal e possibilitando o tratamento cirúrgico. O desenvolvimento de novas lesões é possível, justificando seguimento regular. **Conclusão:** Linfangiomas intestinais podem provocar hemorragias imperceptíveis. A cápsula endoscópica é útil na investigação de anemia ferropriva com colonoscopia e endoscopia alta sem claros focos de hemorragias.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.132>

ATUALIZAÇÕES EM ENSAIOS CLÍNICOS DE ANEMIA FALCIFORME

RN Bernardo^a, BC Araújo^a, VG Silva^b,
VMS Moraes^c, FMB Lavra^b, AS Araújo^d,
R Baccarin^a, JA Silva^e, KMD Santos^a

^a OrphanDC, São Paulo, SP, Brasil

^b Faculdade de Ciências Humanas de Olinda (FACHO), Olinda, PE, Brasil

^c Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

^d Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (HEMOPE), Recife, PE, Brasil

^e Multihemo, Recife, PE, Brasil

Objetivo: Identificar novos tratamentos para pacientes com anemia falciforme. **Material e métodos:** Trata-se de uma revisão literária, no qual, para guiar a revisão formulou-se a questão condutora: “Quais as atualizações em ensaios clínicos de Anemia Falciforme?”. Coletaram-se os dados entre janeiro de 2018 a julho de 2023, na base de dados PUBMED. Os critérios utilizados foram: artigos publicados em inglês e português, disponíveis na íntegra. Elencaram-se os (DeCs) e MeSH Os descritores utilizados foram: Voxelotor, Crizanlizumabe, Inclacumabe, Terapia Gênica, Anemia Falciforme. Excluíram-se artigos de revisão sistemática ou integrativa, teses, dissertações e trabalhos completos que não possibilitavam acesso on-line. **Resultados:** Após Aplicação dos filtros, foram encontrados 52 artigos, dos quais 14 foram excluídos pelo título e 38 foram avaliados, em seguida a leitura aprofundada, obteve-se uma amostra final de 14 artigos. Discussões: A anemia falciforme é a doença monogênica mais comum no mundo, negligenciada por muitos anos. Caracterizada por um quadro hemolítico crônico. Uma mutação na cadeia beta globina, faz com que aconteça uma troca de um ácido nucleico e consequentemente vai ocorrer uma troca de um aminoácido, onde deveria ser um ácido glutâmico, terá uma Valina, isto vai dar origem a hemoglobina S que em situação de hipóxia, desoxigenação, forma polímeros e desta forma modifica o formato das hemácias, levando ao formato de foice. Uma importante molécula de adesão vem sendo bastante estudada, a P-selectina, ela é codificada pelo gene SELP. No processo inflamatório e hipóxia, esta molécula, é liberada para a superfície do endotélio vascular, contribuindo assim para o rolamento dos leucócitos e aderência das células ao endotélio. Nos últimos anos importantes moléculas vêm sendo estudadas, entre elas o Crizanlizumabe (já aprovado pela ANVISA), o Inclacumabe (alguns estudos em andamento), o Voxelotor (aprovado em 2019 pela FDA) e a terapia gênica (com possibilidade de cura e com estudos em andamento). Os estudos demonstram que o Voxelotor é um tratamento via oral com boa tolerância, seguro e eficaz como monoterapia e em combinação com hidroxiureia para crianças a partir de 12 anos de idade. A terapia gênica tem se mostrado uma alternativa ao tratamento em países em desenvolvimento, que possuem alta prevalência de Doença Falciforme, tais como, Brasil, Índia e países da África Sub-Saariana. O medicamento Crizanlizumabe acresce a perspectiva quando usado isoladamente ou em combinação com Hidroxiureia para a prevenção das crises vaso oclusivas. Inclacumabe, ainda não possui registro nas agências FDA e EMA, este promove a diminuição do desenvolvimento de agregados plaquetas-leucócitos mediada pela p-selectina, diminuindo a frequência e gravidade das crises vaso oclusiva. **Conclusão:** A Doença falciforme apresenta distintas complicações e comprometimento expressivo da qualidade de vida. As terapias modificadoras da doença concebem o início de uma nova era e são na maioria das vezes seguras e eficazes, aprovadas pelas agências

FDA e/ou EMA, estão associadas à boa tolerabilidade apesar da incidência de eventos adversos. Seus benefícios clínicos relacionam-se à diminuição de crises de dor, CVOs e aumento dos níveis de hemoglobina.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.133>

GRUPO BRASILEIRO DE HEMOCROMATOSE: EDUCAR SOBRE A DOENÇA PARA PRESERVAR A VIDA

JS Nakahara, PCJL Santos

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

Introdução: A hemocromatose é uma doença pouco conhecida pela população e pelos profissionais da saúde em geral, especialmente pelos sinais e sintomas não serem bem específicos e dificultarem o diagnóstico. É causada pela deficiência de hepcidina, um importante hormônio responsável pela homeostasia do ferro. A diminuição da produção ou a diminuição da atividade deste hormônio acarreta maior absorção intestinal do ferro levando a sobrecarga no organismo e, consequentemente, gerando danos em diversos órgãos. Seu diagnóstico e tratamento são processos essenciais para garantir melhor qualidade de vida ao paciente. Sabendo deste cenário, a divulgação científica realizada através do projeto de extensão pretende promover avanços para um tratamento mais individualizado e melhor acompanhamento médico por meio da propagação deste conhecimento, tendo em vista uma abordagem simples e didática com embasamento científico capaz de abranger todos aqueles interessados. **Objetivo:** O Grupo Brasileiro de Hemocromatose (GBH) visa divulgar informação acessível e clara sobre Hemocromatose, por meio das mídias sociais. **Materiais e métodos:** Elaboração e divulgação de um formulário via Google® Formulários para elaboração do material educativo e informativo publicado por meio das redes sociais, dentre elas o Facebook®, Instagram® e YouTube®, além do site do GBH. Importante ressaltar a colaboração internacional do GBH com a Haemochromatosis International. – uma aliança grupos e associações de mais de 30 países. **Resultados:** O principal resultado observado foi o engajamento nas redes sociais e site do GBH, público esse formado por profissionais da saúde, pacientes e seus familiares, que se inscreveram, seguiram e demonstraram interesse em conhecer mais sobre a Hemocromatose, além de colaborarem com futuras melhorias ao projeto de extensão. **Conclusão:** Foi observada a importância e a contribuição científica neste modelo de educação em saúde para toda a população e para os profissionais da saúde, com a produção de materiais acessíveis e com embasamento científico confiáveis. Para assim desmistificar e colaborar para o melhor entendimento sobre a doença, democratizando a informação e promovendo melhor qualidade de vida de todos os envolvidos.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.134>

O TREINAMENTO DA ESCALA DE FLACC NO SETOR DE PRONTO ATENDIMENTO HEMATOLÓGICO: RELATO DE CASO

LC Souza, ZAAS Lydio

Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (Hemorio), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: Doenças hematológicas são uma série de distúrbios que afetam os elementos constituintes do sangue, denominados coagulopatias e hemoglobinopatias. Entende-se por hemoglobinopatia as patologias caracterizadas pelo desenvolvimento de alterações estruturais e funcionais na hemoglobina, sendo a mais frequente no mundo a Doença Falciforme. Essa é uma doença hereditária caracterizada por mutação no gene que produz a hemoglobina. A principal manifestação clínica e causa de atendimento é a crise vaso-oclusiva, episódio de dor que decorre da isquemia tissular resultante da obstrução do fluxo sanguíneo. A determinação da intensidade da dor é subjetiva, no entanto, as escalas permitem que o profissional possua uma ideia mais aproximada da percepção da pessoa. O público pediátrico por apresentar variações importantes no desenvolvimento cognitivo e dificuldade de realizar autorrelato fidedigno torna-se necessário o uso de escalas específicas. A escala de FLACC (Face, Legs, Activity, Cry, Consolability) é baseada em cinco parâmetros comportamentais, sendo utilizada para avaliar dor em crianças na idade não-verbal. **Objetivo:** O estudo objetivou-se em descrever a vivência da Residente de enfermagem no treinamento da Escala de FLACC no Setor de Pronto Atendimento hematológico. **MÉTODO:** Trata-se de um relato de experiência acerca do treinamento para a implementação da escala de FLACC no Setor de Pronto Atendimento (SPA) de um Instituto Estadual de Hematologia, durante o período de 01/05/2023 a 30/05/2023. A atividade foi desenvolvida pela chefe do setor e uma residente em duas etapas, tendo como público-alvo todos os enfermeiros lotados no setor. No primeiro momento cada profissional recebeu a escala impressa, com apresentação do aprofundamento teórico pela residente. Posteriormente, foi realizada discussão e aplicabilidade a partir de casos clínicos evidenciados no próprio serviço. **Resultados:** Durante o período no setor foi possível observar os impactos da dor nas pessoas com Doença Falciforme, principalmente no acolhimento e Classificação de Risco (CR), realizado por enfermeiros. É utilizado um questionário eletrônico que contempla também a avaliação da dor por meio de Escala numérica. Por tratar-se de uma mensuração que é necessário desenvolvimento cognitivo, a avaliação da dor em crianças torna-se um desafio para os profissionais. A vivência no setor permitiu visualizar a fragilidade na avaliação da dor em crianças. Sendo assim, foi proposto o treinamento para implementação da escala de FLACC. O treinamento alcançou em 15 dias os 18 enfermeiros do setor, organizado em 9 duplas, respeitando a escala de serviço. Foi implementado no sistema eletrônico de Classificação de Risco da instituição a avaliação da dor utilizando a escala de FLACC para crianças não-verbais, com alteração cognitiva ou dificuldade de mensurá-la. **Discussão:** Sendo a CR um instrumento que visa a organização de fluxos e prioridades de atendimento nas

urgências e emergências, pode-se considerar que o uso da escala de FLACC possibilitou que esta avaliação inicial esteja balizada em ferramentas científicas que auxiliem enfermeiros na estratificação do atendimento às crianças acometidas pela dor. **Conclusão:** A vivência no SPA permitiu refletir sobre o quanto esse processo de avaliação da dor é complexo e dinâmico, em especial no público pediátrico. O treinamento da escala de FLACC foi relevante no processo de ensino-aprendizado para a residente, assim como para os enfermeiros.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.135>

COMPLICAÇÕES CRÔNICAS EM PACIENTE IDOSA COM TELANGIECTASIA HEMORRÁGICA HEREDITÁRIA: RELATO DE CASO

MT Dias, LB Ribeiro, LCLE Silva, AA Ferreira, GTC Mayrink

Hospital Universitário (HU), Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora, MG, Brasil

Introdução: A Telangiectasia Hereditária Hemorrágica (THH) ou Síndrome de Rendu-Osler-Weber é uma doença associada ao desenvolvimento de vasos sanguíneos malformados. É a segunda doença hemorrágica mais comum com ocorrência na população estimada de 1:5000 a 1:10000 pessoas. Se desenvolve em pacientes que herdaram um íon autossômico dominante porém também pode acontecer *de novo*. O sintoma mais comum é o sangramento e este pode se apresentar como nasal, cutâneo ou através de telangiectasias gastrointestinais. Este trabalho tem como objetivo relatar caso clínico de THH que apresenta complicações graves, necessita de intervenção médica frequente e faz uma revisão da literatura sobre o tema. **Relato de caso:** Paciente com 64 anos, sexo feminino, hipertensa e hipotireoideia, comparece ao ambulatório com diagnóstico de THH há 23 anos. Relata epistaxe diária e observa melena há um mês. História patológica pregressa inclui episódio de trombose em membro inferior direito há 23 anos, acidente vascular cerebral isquêmico há 11 anos e trombose em ambas as pernas há 2 anos. Possui implante de filtro de veia cava realizado em 2020. Ex-tabagista com carga tabágica de 45 maços/ano. História familiar com o pai e seis irmãos com o mesmo diagnóstico, dos quais três já faleceram. Além das medicações de uso contínuo, já fez uso de ácido tranexâmico de 6 em 6 horas. Fazia uso de ferro venoso uma vez por semana, porém estava sem a medicação devido dificuldade de acesso periférico. Devido necessidade, realizou procedimento cirúrgico de cateter totalmente implantado. No exame físico apresentava mucosas hipocoradas, oroscopia com petéquias em região de palato e telangiectasias em lábios. Laboratório realizado na urgência demonstrava anemia com 6,3 g/dL, leucócitos e plaquetas normais. Durante o acompanhamento realizado a partir de março/2023 evoluiu com piora apresentando dispneia, epistaxe grave e novos episódios de melena com necessidade de transfusões de concentrados de hemácias e aumento da frequência na reposição de ferro endovenoso. **Discussão:** O diagnóstico da doença é realizado através dos critérios de Curação (2000) que inclui

presença de telangiectasias em sítios característicos, epistaxe recorrente e espontânea com história familiar de parente de primeiro grau com THH conhecida. O desenvolvimento de telangiectasias é dependente da idade, sendo tipicamente notada na segunda e terceira décadas de vida. Testes genéticos como pesquisa de mutações ENG e ACVRL1 se tornam cada vez mais disponíveis e podem ser realizados para o diagnóstico a depender da disponibilidade, quando indivíduos não preenchem os critérios de Curaçao. O tratamento inclui: 1) Rastreamento de potenciais complicações (malformações arteriovenosas em exames de imagem, ferroopenia ou anemia em exames laboratoriais); 2) Controle da epistaxe de forma escalonada (tampão nasal, umidificador, laser, ablação por radiofrequência, ácido tranexâmico e uso de anti angiogênicos sistêmicos como Bevacizumab. 3) Controle do sangramento em trato gastrointestinal via endoscópica. **Conclusão:** O reconhecimento e o diagnóstico da síndrome são essenciais para acompanhamento hematológico precoce, investigação diagnóstica familiar, intervenções preventivas e manejo de complicações potencialmente graves. Importante ressaltar a dificuldade de acesso do paciente às medicações anti angiogênicas devido o custo e a disponibilidade atual.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.136>

RELAÇÃO ENTRE A DEFICIÊNCIA DE VITAMINA B12 E NEUROPATIA PERIFÉRICA - UMA REVISÃO SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE

JUS Paixão^a, GF Tosta^b, CSMC Silva^a,
JMMM Pinheiro^a, PCSJ Moreira^a,
JRDS Evangelista^a, PV Villar^a, VL Abreu^c,
KG Frigotto^c, VRGA Valviesse^c

^a Universidade do Grande Rio Professor José de Souza Herdy (UNIGRANRIO), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^b Universidade de Santa Cruz do Sul (UNISC), Santa Cruz do Sul, RS, Brasil

^c Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução/Objetivos: A neuropatia periférica (NP) é comum em pacientes com doenças associadas à deficiência de vitamina B12 (VitB12), como a gastrite atrófica, uso de medicamentos, toxinas como álcool e infecções virais, causando um processo de desmielinização que leva à deterioração da bainha de mielina. Os mecanismos podem envolver hipometilação, metabolismo fosfolipídico e efeitos neurotóxicos da homocisteína. Este estudo tem como objetivo realizar uma revisão sistemática com meta-análise, dos anos de 2018 a 2022, sobre a relação entre a deficiência de VitB12 e NP, a fim de avaliar essa associação. **Material e métodos:** Pesquisa bibliográfica, em março de 2023, realizada nas bases de dados PubMed, SciELO, e LILACS. Os descritores selecionados nos Descritores em Ciência da Saúde foram: (“Anemia, Megaloblastic” OR “Vitamin B12 Deficiency” OR “Cobalamin”) AND “Neuropathy”. A coleta de dados foi baseada no protocolo PRISMA. Os critérios de inclusão foram: artigos publicados de

2018 a 2022, com texto completo disponível, nos idiomas português, inglês e espanhol, e observacionais. Foram utilizados os programas Microsoft Excel para tabulação dos dados, e o RStudio para os cálculos estatísticos. **Resultados:** Foram encontrados 188 artigos, sendo excluído 1 repetido nas bases, 12 sem texto completo disponível, 8 em idiomas não selecionados, 159 estudos não observacionais, 3 por título ou resumo não correspondentes ao tema, restando 5 artigos para leitura na íntegra. A amostra final foi composta de 2.339 pacientes. O nível médio de corte considerado para deficiência de VitB12 foi de $214,43 \pm 70,39$ pg/mL. Os resultados da análise mostraram uma associação significativa entre a deficiência de VitB12 e a NP em comparação com o grupo sem deficiência (OR = 1,29, IC95% (1,04; 1,60), $p < 0,01$, I² = 90%, $\tau^2 = 0,7876$. **Discussão:** Os estudos selecionados em sua maioria também demonstraram essa relação, como em pacientes com gastrite crônica atrófica, e diabetes mellitus tipo 2 (DM2) em uso de metformina. Em um estudo selecionado, foram comparados pacientes com gastrite crônica atrófica associada à deficiência de VitB12, concluindo que a deficiência é um fator de risco para NP, e está correlacionada com a gravidade da NP. Os outros quatro estudos incluíram pacientes com DM2, destes, dois concluíram que a insuficiência de vitamina B12 foi frequentemente encontrada nessa população, sendo maior a NP nos pacientes DM2 com a deficiência de VitB12, além de estar associada à neuropatia em indivíduos em uso de metformina. No entanto, dois estudos foram discordantes, citando que esses pacientes podem estar em uso de outras medicações que também alteram o nível de VitB12, e não encontraram associação com maior NP nos pacientes com deficiência de VitB12. Os sintomas da deficiência de VitB12 e da neuropatia diabética se sobrepõem, com sensação de vibração e propriocepção prejudicadas, e parestesia. As limitações deste estudo são os fatores de confundimento. Além disso, houveram variados graus de corte para deficiência de B12 e discordância entre os estudos sobre o efeito da metformina nos níveis de VitB12 e sua relação com a NP. **Conclusão:** Este estudo evidencia que a deficiência de VitB12 está associada à NP. No entanto, mais pesquisas são necessárias para esclarecer as divergências encontradas e avaliar melhor os fatores de confusão envolvidos nessa relação.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.137>

ANEMIA PERNICIOSA ASSOCIADA A POLINEUROPATIA AXONAL GRAVE - RELATO DE CASO

ML Reghine, ACT Detoni, TBM Santos,
KN Rezende, CVE Lima, MCA Passarelli,
LM Torrado, EM Oshiro, RP Bezerra,
VAD Miranda

Conjunto Hospitalar do Mandaqui (CHM), São Paulo, SP, Brasil

Introdução e objetivos: Anemia Perniciosa é causada pela deficiência de vitamina B12 devido autoanticorpos que alteram sua absorção. É mais comum em pessoas brancas do norte da Europa. O objetivo deste trabalho é relatar o caso de

um paciente com anemia perniciosa associada a manifestações neurológicas incapacitantes. **Material e métodos:** As informações foram obtidas por meio de revisão de prontuário, entrevista com o paciente, registro de exames complementares aos quais o paciente foi submetido e revisão de literatura. **Resultados:** Caso clínico - E.L.S., masculino, 65 anos, negro, ex etilista, refere há 2 meses parestesia iniciada em região plantar dos pés, associada a perda de força motora, progressiva e ascendente, acometendo membros inferiores e atingindo até topografia de T12, com parestesia em mãos bilateralmente. Apresentou-se a admissão com paraplegia bilateral e simétrica e arreflexia. Paciente traz eletroneuromiografia realizada 7 dias antes da internação hospitalar que evidenciava polineuropatia mielínica axonal sensitivo motora. Durante investigação hospitalar, foi realizado hemograma com Hb 10,3 g/dL (VR 13-17), Ht 31,7% (VR 40-50), VCM 103,3 fL (VR 80-100), HCM 33,6 pg (VR 27-32), além de dosagem de vitamina B12 com valor de 92 pg (VR 221-911) e anti-corpo anti-célula parietal reagente 1/200 (VR < 1/100). Foi realizada também RNM de coluna torácica e lombossacra, sem alteração sugestiva de degeneração combinada medular. Ainda durante a investigação, realizada EDA com pangastrite atrófica, atrofia intensa e metaplasia intestinal completa - célula de Paneth no componente pilórico e metaplasia pilórico no componente fúndico. Pesquisa de *H. Pylori* negativa. Iniciada reposição de vitamina B12 IM, com regressão gradual dos déficits. **Discussão:** A deficiência de vitamina B12 tem como principais manifestações neurológicas as parestesias simétricas e alterações da marcha, afetando principalmente os membros inferiores em relação aos membros superiores. Em casos mais graves, pode evoluir para paraplegia e espasticidade. Além disso, a anemia perniciosa está associada a maior risco de malignidade gastrointestinal. Por isso, é recomendado investigação adicional em pacientes que recebem o diagnóstico. **Conclusão:** Paciente admitido em serviço com queixa neurológica incapacitante, submetido a investigação e diagnosticado com Anemia Perniciosa, realizando acompanhamento ambulatorial para manutenção de reposição de vitamina B12 e para seguimento devido ao alto risco de malignidade. Apresentando melhora dos sintomas gradativamente após tratamento adequado.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.138>

DOENÇAS DA SÉRIE VERMELHA: ANEMIAS HEMOLÍTICAS

ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL NA ANEMIA FALCIFORME: O PAPEL DA INFLAMAÇÃO

V Scalise

Fundação Pró-Sangue Hemocentro de São Paulo,
São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A anemia falciforme (AF) é uma condição hereditária onde ocorre a substituição do aminoácido ácido glutâmico pela valina na cadeia beta da globina, resultando na formação da hemoglobina S (HbS), onde a valina favorece

a polimerização da hemoglobina e falcização das hemácias. Essa alteração leva a diversas manifestações clínicas, como o Acidente Vascular Cerebral (AVC), que acomete cerca de 25% dos pacientes, sendo dividido em isquêmico e hemorrágico, podendo levar a morte, relacionando-se a estados pró-inflamatórios crônicos que contribuem para a ocorrência das crises vaso-oclusivas (CVO) em pacientes com AF. O aumento de determinadas citocinas, como o TNF- α e a IL-6 associaram-se à progressão do AVC. O TNF- α é responsável pela fase aguda da inflamação, ativando neutrófilos e monócitos, induzindo a produção de IL-6 e aumentando a adesividade endotelial. **Objetivo:** Revisar a correlação entre o aumento das citocinas inflamatórias IL-6 e TNF- α com o desenvolvimento de AVCs em pacientes com AF. **Metodologia:** Utilizou-se artigos em língua portuguesa e inglesa, no período de busca de 2018-2023, através do Google Acadêmico e PubMed, aplicando-se as palavras-chave IL-6, TNF- α , “anemia falciforme” e AVC, com os operadores booleanos “AND” e “OR”, sendo selecionados 10 artigos. **Resultados:** Quatro trabalhos identificaram um aumento dos níveis de TNF- α relacionado à ocorrência de CVO com presença de AVCs em pacientes HbS e também em pacientes sem AF, entretanto um estudo encontrou uma elevação de TNF- α insignificante; enquanto o genótipo com polimorfismo em TNF -308GA pareceu associar-se a uma menor porcentagem de AVCs hemorrágicos. Os três estudos revisados sobre IL-6 foram positivamente associados às complicações da AF e a gravidade dos AVCs, sendo que o polimorfismo G174C em IL-6 resultou em sua maior expressão, levando a estados pró-inflamatórios, um fator de risco para o desenvolvimento de AVCs. **Discussão:** O perfil clínico dos pacientes falciforme é extremamente variável, possivelmente devido a uma susceptibilidade genética com diferenças na resposta inflamatória, induzindo uma subexpressão ou superexpressão de determinadas citocinas associadas ao surgimento de complicações, como o AVC. **Conclusão:** Vários outros fatores ambientais e individuais ainda devem ser levados em conta a fim de comprovar a ligação entre a elevação de ambas as citocinas com a gravidade dos AVCs, visto que ainda carecem estudos que indiquem o real papel das citocinas pró-inflamatórias nesse processo. A identificação dos fatores de risco associados ao desenvolvimento dessa condição e a caracterização de novos alvos terapêuticos seriam interessantes para um melhor prognóstico da doença.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.139>

SÍNDROME HEMOLÍTICA URÊMICA ASSOCIADA A INSUFICIÊNCIA CARDÍACA AGUDA – RELATO DE CASO

MD Magalhães, LC Faria, VA Silva

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

Introdução: A síndrome hemolítico-urêmica (SHU) é uma síndrome rara caracterizada por anemia hemolítica microangiopática associada a trombocitopenia e lesão renal aguda. De

acordo com seu mecanismo fisiopatológico a SHU é dividida em duas grandes categorias: SHU atípica, que é mediada por complemento e SHU secundária, que geralmente é causada por toxinas produzidas pela *Escherichia coli* ou decorrente de drogas, gravidez, doenças auto-imune e outras infecções. A fisiopatologia da insuficiência cardíaca aguda em paciente com microangiopatia trombótica permanece indefinida. As hipóteses são de insuficiência cardíaca secundária a anemia, isquemia miocárdica secundária a trombos e alta demanda. **Objetivos:** Relatar caso de SHU complicada por insuficiência cardíaca sistólica aguda com repercussão hemodinâmica. **Relato de caso:** Mulher, 26 anos, previamente hígida com relato de dor em hipocôndrio direito, associado a vômitos, diarreia, confusão mental e dispneia. Negava febre e demais sintomas. Ao exame físico apresentava-se dispneica, hipocorada, icterica e com dor à palpação de abdome superior. Em exames laboratoriais foi evidenciado anemia (hemoglobina 5,3 g/dL), plaquetopenia (26.000/mm³), aumento de escórias nitrogenadas (creatinina 4,4 mg/dL; ureia 216 mg/dL) e evidências de acometimento hepático (bilirrubina total 43 mg/dL; bilirrubina direta 27 mg/dL; bilirrubina indireta 27 mg/dL; albumina 2,31 g/dL; TAP 70%; TTpA 1,21. Ultrassom de abdome demonstrou hepatomegalia com ascite moderada. Em hematoscopia foi constatado presença de esquizócitos, além de exames laboratoriais demonstrando DHL elevado (2.953 U/L), reticulócitos 0,573 x10⁶/uL, Coombs direto negativo e níveis baixos de C3 e C4 e haptoglobina. Aventado hipótese de anemia microangiopática, sendo questionado diagnóstico diferencial entre púrpura trombocitopênica trombótica e síndrome hemolítico-urêmica e solicitado ADAMTS13, que evidenciou valor normal. Foi realizado pesquisa de PCR para cepas produtoras de toxina *Shiga* nas fezes, com resultado negativo. Paciente evoluiu com piora clínica e hemodinâmica, com raio de tórax evidenciado congestão pulmonar, sendo necessário uso de drogas vasoativas e hemodiálise três vezes por semana por período de duas semanas. Durante investigação foi solicitado ecocardiograma que evidenciou insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (38%) e aumento da pressão sistólica da artéria pulmonar (68 mmHg). Realizada biópsia renal que demonstrou quadro morfológico compatível com microangiopatia trombótica aguda. Iniciado terapêutica com transfusões de plasma fresco congelado e corticoterapia com prednisona 1 mg/kg/d, além de escalonamento da antibioticoterapia com Imipenem, com melhora clínica progressiva e recuperação total da função renal sem mais necessidade de terapia substitutiva renal. O uso do Eculizumabe não foi considerado tendo que seu uso é melhor estabelecido nos casos de síndrome hemolítico-urêmica atípica. Em regime ambulatorial foi solicitado ecocardiograma com 4 e 12 meses após o evento agudo e observado melhora do quadro de insuficiência cardíaca (fração de ejeção 45% e 62%, respectivamente e ambos com ausência de hipertensão arterial pulmonar. **Conclusão:** Destaca uma rara associação entre insuficiência cardíaca sistólica aguda e instituição rápida de tratamento, sendo prudente a avaliação da função miocárdica em pacientes diagnosticados com SHU, visando otimizar a sobrevida e prognóstico a longo prazo.

QUANTIFICAÇÃO DE HEMOGLOBINAS POR CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA PERFORMANCE DE PACIENTES COM DOENÇA FALCIFORME EM PROGRAMA DE ACESSO EXPANDIDO DO VOXELOTOR NO HEMORIO

RA Louback, ION Cabral, PG Moura

Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (Hemorio), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Objetivos: O Voxelotor é um medicamento novo desenvolvido para o tratamento da Doença Falciforme (DF). Ele se liga à hemoglobina (Hb) e aumenta sua afinidade pelo oxigênio, prevenindo sua polimerização e falcização das hemácias. No entanto, essa interação interfere na quantificação das frações de Hb por Cromatografia Líquida de Alta Performance por Troca Iônica (HPLC) pois altera o perfil do gráfico e prejudica o cálculo. Nesse contexto, o objetivo é descrever esses achados em pacientes com DF em uso de Voxelotor no HEMORIO e a abordagem utilizada para lidar com tal interferência. **Material e métodos:** Foi realizado estudo observacional a partir de gráficos de HPLC de 3 pacientes participantes do Programa de Acesso Expandido do Voxelotor no HEMORIO, com diagnóstico de DF (homozigose de HbS) em uso de Hidroxiureia. Foi utilizado o equipamento de HPLC VARIANT II (Bio-Rad) com o kit β -Talassemia Short Program e as porcentagens adotadas referem-se aos valores fornecidos pelo software. Após o resultado inicial, as amostras foram divididas em duas alíquotas: uma submetida à incubação em banho-maria a 39 °C e a outra, reservada na geladeira como controle. Após 24 horas, foram testadas no HPLC e os gráficos, analisados. Como comparação, amostras de 3 pacientes com DF sem o uso de Voxelotor foram submetidas às mesmas condições. **Resultados:** Nas amostras dos pacientes em uso do Voxelotor foi identificada a ocorrência de picos sobrepostos (split) nas regiões da HbD e HbS, cuja soma dos respectivos valores resulta em 71.3, 68.9 e 64.7%, considerando ambos os picos como HbS. Após a incubação a 39 °C por 24 horas, os gráficos passaram a apresentar pico único em HbS com valores de 78.6, 77.4 e 75.5%, respectivamente. Ainda, todas as amostras continham altas frações de HbF, de 14.9, 20.8 e 25.3% que caíram para 12.6, 15 e 20.2%. Quanto aos pacientes que não usam Voxelotor, observou-se pico único em HbS de 65.6, 69.5 e 71.9% que se repetiu após incubação (66, 69 e 71.4%, respectivamente). Da mesma forma, a HbF não apresentou alteração, indo de 10.4, 23.9 e 25% para 10.2, 23.5 e 24.5%. **Discussão:** A observação do split nas amostras de pacientes em uso do Voxelotor analisados nesse equipamento de HPLC vai ao encontro da literatura, que descreve que o complexo Voxelotor-HbS é detectado na região HbD. Esse perfil impede que o software calcule corretamente as frações de Hb, já que o resultado é em porcentagem do total. Curiosamente, após a incubação, o gráfico volta a apresentar o perfil característico de DF, com um pico único na região da HbS com valor mais alto do que a soma do split, possivelmente mais próximo do real. Ainda, a fração HbF também foi afetada apresentando queda considerável. A observação de que o gráfico e as frações de Hb permaneceram inalterados nos pacientes que não usavam o Voxelotor indica que as condições de incubação não

afetam a amostra, sugerindo que a temperatura influencia apenas na interação do Voxelotor com a Hb. **Conclusão:** O Voxelotor interfere no gráfico de HPLC, mas o processo de aquecer a amostra parece ser capaz de desfazer o complexo formado com a Hb, resultando em um gráfico adequado para o cálculo das frações de Hb nesse equipamento. Destaca-se, porém, que os resultados são preliminares e um estudo mais aprofundado encontra-se em andamento.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.141>

PARECERES SOBRE A VIDA, O TRATAMENTO E A PESQUISA: SOBRE SER SANITARISTA VIVENDO COM A TALASSEMIA

JR Gioseffi

Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: Antes de qualquer tentativa de explicar os entendimentos sobre a saúde aprendidos em meus anos de pesquisa na Saúde Coletiva e seus atravessamentos em mim enquanto pessoa com Talassemia em protocolo de tratamento transfusional e constantes consultas médicas, preciso colocar que nunca pensei que seria o que sou hoje. Sequer pensei que estaria viva, produtiva, estudada. Vivi toda a minha infância com uma faca apontada para minha cabeça, uma vez que, há mais de 30 anos, os médicos hematologistas diziam sem nenhuma cerimônia ou humanidade que eu não passaria dos sete anos de idade. Mas, contra as expectativas, estou aqui e sigo sendo do contra em todas as tentativas de apagamento do meu protagonismo e disciplinação por parte da equipe médica no meu próprio processo de cura. Penso que minha experiência em muito se assemelha, preservando as devidas proporções, à da população em geral. Afinal, não podemos dizer que as críticas atuais à classe médica, muitas vezes postadas nas redes sociais por pessoas que passaram pelo sistema de saúde, sejam infundadas. **Objetivo:** O objetivo do presente resumo é comentar sobre a complexa relação médico-paciente observada - e vivida - nesses 23 anos de tratamento e como o *letramento* adquirido na academia me ajudou a perceber as dificuldades e potências dessa relação. **Metodologia:** Relato qualitativo autoetnográfico de experiência como paciente de Talassemia beta intermédia em protocolo de tratamento transfusional e consultas hematológicas e multiprofissionais. **Resultados e discussão:** A pesquisa e as leituras durante os anos na academia me trouxeram melhor entendimento - e *letramento* - sobre algo que sempre vivi ao bater de frente com todas as arbitrariedades contadas por dezenas de médicos que eu e minha família visitamos para meu tratamento: os espaços da saúde são espaços de disputa. A partir disso, tive o entendimento de que o paciente não deveria ter que se preocupar com nenhuma disputa em seu momento de necessidade. Ele só deveria ser cuidado, acolhido e entendido enquanto um ser humano em sua totalidade e com suas dificuldades de assimilação e de dor pela falta de saúde, algo ainda não alcançado no entendimento do fazer médico. O que posso dizer com essa constatação vinda de tantos anos e experiências negativas é que vivenciar essas

relações constantemente é muito cansativo e desgastante, uma vez que sempre precisei ser mais prepotente que os próprios médicos em toda sua razão científica para que entendessem que meu agir leigo não era tão leigo assim e que me defenderia de qualquer tentativa de disciplinação. Muitas vezes não ter escuta, empatia e entendimento de subjetividades como a saúde mental por parte dos profissionais é mais custoso ao paciente que o próprio tratamento em si. **Conclusão:** Como paciente de doença crônica e pesquisadora, sinto que é importante reconhecer que a disputa entre o agir leigo de pacientes ativos e o fazer médico é uma questão complexa que precisa ser resolvida, creio que ainda durante a formação médica na graduação. Precisamos de uma atuação que possibilite aos usuários serem ouvidos e compreendidos em suas questões de vida e tratamento, sem que se sintam punidos ou desvalorizados pelos profissionais de saúde. Para solucionar esses desafios, é necessário que haja uma mudança de paradigma na produção de cuidado. Os profissionais da saúde precisam ser mais sensíveis às necessidades dos usuários.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.142>

FUNÇÃO DAS CÉLULAS DENDRÍTICAS PLASMOCITÓIDES NA PRODUÇÃO DE IFN- γ NA ANEMIA FALCIFORME

IF Paes, MS Ajeje, FF Costa, R Sest-Costa

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

Anemia Falciforme é uma hemoglobinopatia genética e hereditária caracterizada por uma mutação que ocorre na cadeia beta da globina, a qual ocasiona a substituição de um ácido glutâmico por uma valina, formando a hemoglobina S. Essa é irreversivelmente polimerizada durante o processo de desoxigenação, causando a falcização das hemácias. Os glóbulos vermelhos falcizados possuem função anormal e iniciam uma série de manifestações clínicas agudas e crônicas em pacientes homozigotos (HbSS), devido à intensa hemólise, vaso-oclusão e inflamação crônica induzida por liberação de DAMPs. Estudos recentes mostram que pacientes falciformes possuem uma importante assinatura de genes induzidos por IFN- γ em células mononucleares de sangue periférico, porém essas células não são as responsáveis pela produção da citocina. O objetivo do presente trabalho foi investigar se as células dendríticas plasmocitóides (pDCs) podem ser fontes de produção de IFN- γ na patologia, já que elas são produtoras profissionais dessa citocina. Para isso coletamos sangue de 41 pacientes falciformes atendidos no ambulatório de Hematologia do Hemocentro-UNICAMP e de 35 doadores de sangue saudáveis para quantificar citocinas no soro por citometria de fluxo. Além disso, analisamos as células de camundongos transgênicos, os quais expressam HbS humana (Townes), e comparamos com as dos camundongos WT, os quais expressam a hemoglobina normal (HbA) também humana. Nossos dados confirmam a produção sistêmica de IFN- γ na nossa coorte de pacientes falciformes, a qual foi significativamente maior que a dos indivíduos controles (**p = 0,0002). Além disso, nós observamos uma correlação positiva forte entre as

concentrações de IFN- e as de citocinas pro- e anti-inflamatórias, como IL-18, IL-23, IL12p70, IL-6, IL-10, TNF-, IL-33 e IL-1 β em pacientes falciformes (** $p = 0,0001$ e *** $p = 0,0002$; $1 < R_{xy} < 0,8$). Além disso, células do baço e linfonodos de camundongos Townes apresentaram uma tendência ao aumento da produção de IFN- e IFN- β após estímulo com CpGA, enquanto as células da medula óssea apresentaram tendência à queda da produção de ambas as citocinas. Os camundongos foram estimulados *in vivo* com CpGA i.v por 4h para investigar a produção de IFN-I especificamente pelas pDCs e observamos uma expressiva redução da produção de IFN-I em camundongos Townes comparados com os WT ($p = 0,0411$). Além disso, a quantificação das pDCs por citometria de fluxo nos mostrou uma redução no número absoluto dessas células na medula óssea dos camundongos Townes ($p = 0,0005$) e um aumento da sua ativação, observado pela maior expressão de Sca-1 nessas células nos diferentes órgãos analisados (baço $p = 0,0011$; linfonodos $p = 0,0464$; medula óssea $p = 0,0372$), indicando o motivo pelo qual elas se apresentaram refratárias a um estímulo adicional. Em conjunto esses dados sugerem que as pDCs estão cronicamente ativadas na anemia falciforme, podendo ter importante papel na concentração sistêmica de IFN-I. Além disso, nossos dados também mostram que a produção de IFN-I está intimamente correlacionada com a inflamação crônica observada na doença.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.143>

PRÁTICAS INTEGRATIVAS E COMPLEMENTARES EM SAÚDE (PICS) NO MANEJO DAS COMPLICAÇÕES CRÔNICAS DAS DOENÇAS FALCIFORMES: EXPERIÊNCIA DE 2 ANOS DO HEMOCENTRO UNICAMP

BD Benites^a, AA Azevedo^b, FGOM Manoel^a,
E Tadini^a, MM Magnus^a, STO Saad^a,
PM Campos^a

^a Centro de Hematologia e Hemoterapia
(Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas
(UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

^b Departamento de Fisioterapia e Terapia
Ocupacional, Hospital de Clínicas da Universidade
Estadual de Campinas (HC-UNICAMP), Campinas,
SP, Brasil

Objetivos: Em abril de 2021, foi instituído o Ambulatório de Terapias Complementares no Centro de Hematologia e Hemoterapia da Universidade Estadual de Campinas (Hemocentro UNICAMP). Os atendimentos são realizados durante uma tarde por semana por 1 médico, 1 fisioterapeuta e 1 enfermeira, com o intuito de prover terapias complementares e cuidado integrativo a pacientes com doenças hematológicas atendidos no centro. São realizadas sessões de auriculoterapia chinesa, acupuntura sistêmica, laserterapia, treino de meditação e/ou técnicas de respiração específicas e exercícios com base nos preceitos da Teoria Polivagal. Este trabalho traz os resultados relacionados especificamente aos pacientes com Doenças Falciformes (DF), grupo acometido por diversas complicações crônicas como úlceras de perna, necrose

avascular, síndromes dolorosas crônicas e distúrbios neuropsiquiátricos, que impactam de forma expressiva a qualidade de vida e têm recursos terapêuticos restritos no campo da medicina alopática convencional. **Material e métodos:** Análise retrospectiva de prontuários de todos os pacientes atendidos nesse Ambulatório específico desde sua implementação em abril de 2021 até junho de 2023. **Resultados:** Desde sua implementação, o ambulatório registrou 275 consultas, atendendo 61 pacientes: 26 com Doenças Falciformes (19 HbSS, 5 HbSC e 2 com S β -talassemia), 27 pacientes com doenças onco-hematológicas e 2 pacientes com distúrbios da homeostasia; 6 eram cuidadores de pacientes e 4 funcionários da instituição. Em relação especificamente aos pacientes com DF, foram realizados 168 atendimentos, com a mediana de idade dos pacientes de 42 anos (19-67), sendo 18 (69%) do sexo feminino. Todos receberam auriculoterapia chinesa, associada a acupuntura sistêmica em 19 deles, técnicas de meditação em 21 dos casos (meditação com âncora ou exercícios respiratórios/pranayamas). 22 pacientes (84,6%) retornaram após a primeira consulta, com média de 4 sessões por paciente (1-18), um indicador de boa aceitação dessas práticas por essa população específica. Dos pacientes que retornaram pelo menos uma vez, foram reportados importantes benefícios nos quesitos: i) dor: algum grau de melhora em 19 (73%) dos pacientes; ii) qualidade do sono: 11 (42%); iii) humor: melhora de sintomas de ansiedade ou depressivos, redução de pensamentos ruminantes em 13 pacientes (50%); iv) diminuição objetiva na dose de analgésicos utilizadas ou de indutores do sono: 8 (30,7%) e v) sensação de aumento de energia e vitalidade: 10 (28,4%). 1 paciente apresentou resolução completa de quadro de vertigem e 1 paciente apresentou melhora expressiva do quadro de diarreia crônica (diminuição do número de evacuações em 80%). **Discussão:** Estes dados demonstram a factibilidade da implementação de uma clínica de cuidados complementares e integrativos dentro de um serviço público de alta complexidade. O oferecimento das técnicas terapêuticas dependeu essencialmente da formação especializada de recursos humanos aproveitando-se da infraestrutura ambulatorial já estabelecida na instituição. **Conclusão:** Estes resultados apontam para o importante impacto das terapias complementares e integrativas na melhora global de saúde e qualidade de vida dos pacientes com DF, preenchendo algumas lacunas de cuidado ainda existentes na medicina alopática convencional.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.144>

PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO E QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE DE PESSOAS COM DOENÇA FALCIFORME EM USO DE CRIZANLIZUMABE

MEP Silva^{a,b}, VFL Sena^a, REA Silva^{a,b},
KMLP Silva^{a,b}, VMS Moraes^b,
TMR Guimarães^{a,b}

^a Universidade de Pernambuco (UPE), Recife, PE,
Brasil

^b Fundação de Hematologia e Hemoterapia de
Pernambuco (HEMOPE), Recife, PE, Brasil

Introdução: O termo doença falciforme engloba um grupo de anemias hemolíticas hereditárias que têm em comum a presença de hemoglobina S dentro da hemácia, provocando oclusão da microcirculação com isquemia e o infarto tecidual, resultando em lesão orgânica crônica e em crises dolorosas agudas, que são as manifestações mais típicas das doenças falciformes. Representa a enfermidade hereditária mais prevalente no mundo. As doenças crônicas interferem na capacidade dos pacientes executarem suas atividades diárias, podendo provocar invalidez temporária ou permanente, bem como prejuízos irreversíveis no funcionamento de diversos órgãos, causando impedimento para o trabalho e levando à diminuição da qualidade de vida (QV). O termo qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS), além de descrever a QV de uma população específica, também examina o impacto das doenças ou das intervenções em saúde sobre a QV, tendo surgido com o incremento da sobrevida e da prevalência das doenças crônicas. **Objetivo:** Avaliar a qualidade de vida relacionada à saúde de pacientes com doença falciforme em uso de crizanlizumabe em comparação aos pacientes que não usam, atendidos em dois hospitais do Nordeste brasileiro, no ano de 2022. **Material e métodos:** Estudo de caso-controle realizado com dois grupos de pacientes com doença falciforme e idade acima de 18 anos: a) Grupo Caso: Uso de crizanlizumabe há dois anos; b) Grupo Controle (CT): Não faz uso de crizanlizumabe. A QV dos pacientes foi analisada através do questionário WHOQOL-bref, que é constituído por quatro domínios: físico, psicológico, relações sociais e meio ambiente. Na análise estatística foi realizado o teste t de Student, Mann-Whitney e Shapiro-Wilk. O projeto foi aprovado pelo CEP-HEMOPE, parecer n.5.481.178. **Resultados:** Foram avaliados 38 pacientes: Caso n = 18 (2 recusas) e CT n = 20. **1. Variáveis sociodemográficas:** A maioria era do sexo feminino 27 (71%), adultos jovens, média de idade 33,2 (20-58), cor parda 24 (63%), solteira 26 (68%) e tinha genótipo HbSS 31 (81%). Verificou-se que no grupo Caso, a maioria estava trabalhando 7 (38,9%) e estudava 4 (22,2); não recebia benefício 11 (61%); tinha ensino superior completo 7 (38,9%); renda familiar acima de 3 salários-mínimos 7 (38,9%). Entretanto no grupo CT, a maioria estava desempregada 12 (60%); recebia benefício 14 (70%); estudou até 2º grau completo 13 (65%) e recebia apenas ≤ 1 salário-mínimo 15 (75%). **2. Qualidade de Vida:** Constatou-se melhor qualidade de vida no grupo Caso (73,88 ± 17,19) vs. CT (59,5 ± 11,9; p = 0,006), e em todos os domínios analisados: ‘Físico’ (Caso 64,27 ± 15,25 vs. CT 58,28 ± 14,10); ‘Relações sociais’ (Caso 71,48 ± 21,78 vs. CT 64,33 ± 20,09); ‘Meio ambiente’ (Caso 75,83 ± 14,29 vs. CT 70 ± 11,49) e ‘Psicológico’ (Caso 75,93 ± 13,32 vs. CT 72,56 ± 13,55). Os domínios ‘Físico’ e ‘Relações sociais’ foram os mais afetados. **Discussão:** O crizanlizumabe é um anticorpo monoclonal seletivo IgG2 kappa que se liga à P-selectina com alta afinidade e bloqueia as interações com seus ligantes impedindo adesão celular, contribuindo para reestabelecimento do fluxo sanguíneo microvascular, diminuindo as crises vaso-oclusivas e no aumento do tempo médio entre primeira e segunda crise; sendo indicado para a prevenção de crises vaso-oclusivas em pacientes acima de 16 anos. Entretanto, vale salientar, que o medicamento ainda não é distribuído gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde. **Conclusão:** Verificou-se que o grupo Caso, que fez uso da medicação, apresentou melhor condição

socioeconômica, educacional e maior escore total de qualidade de vida e em todos os domínios analisados.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.145>

PERFIL CLÍNICO E QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE DE PESSOAS COM DOENÇA FALCIFORME EM USO DE CRIZANLIZUMABE

TMR Guimarães ^{a,b}, MEP Silva ^{a,b}, VFL Sena ^a, REA Silva ^{a,b}, KMLP Silva ^{a,b}, VMS Moraes ^b

^a Universidade de Pernambuco (UPE), Recife, PE, Brasil

^b Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (HEMOPE), Recife, PE, Brasil

Introdução: O termo doença falciforme (DF) engloba um grupo de anemias hemolíticas hereditárias que têm em comum a presença de hemoglobina S dentro da hemácia, provocando oclusão da microcirculação com isquemia e o infarto tecidual, resultando em lesão orgânica crônica e em crises dolorosas agudas, que são as manifestações mais típicas das doenças falciformes. Representa a enfermidade hereditária mais prevalente no mundo. O termo qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS), além de descrever a qualidade de vida (QV) de uma população específica, também examina o impacto das doenças ou das intervenções em saúde sobre a QV, tendo surgido com o incremento da sobrevida e da prevalência das doenças crônicas. **Objetivo:** Avaliar a qualidade de vida relacionada à saúde de pacientes com doença falciforme em uso de crizanlizumabe em comparação aos pacientes que não usam, atendidos em dois hospitais do Nordeste brasileiro, no ano de 2022. **Métodos:** Estudo de caso-controle realizado com dois grupos de pacientes adultos: a) Grupo Caso: Uso de crizanlizumabe há dois anos; b) Grupo Controle (CT): Não faz uso de crizanlizumabe. Foram analisados taxa de hemoglobina, reticulócitos, leucócitos e plaquetas um ano antes e após de tratamento; número de internações ao ano e lesões cutâneas. A QVRS dos pacientes foi avaliada através do questionário WHOQOL-bref, que tem 4 domínios: físico, psicológico, relações sociais e meio ambiente. Na análise foi realizado o teste t de Student, Mann-Whitney e Shapiro-Wilk. O projeto foi aprovado pelo CEP-HEMOPE, parecer n 5.481.178. **Resultados:** Foram avaliados 38 pacientes: Caso n = 18 (2 recusas) e CT n = 20. **1. Variáveis Sociodemográficas:** A maioria era do sexo feminino 27 (71%), adultos jovens, média de idade 33,2 (20-58), cor parda 24 (63%) e solteira 26 (68%). **2. Variáveis Clínicas:** A maioria tinha HbSS 31 (81%) e não tinha lesões cutâneas 34 (89,4%). Verificou-se história familiar da doença maior no CT 12 (60%) vs. Caso 8 (44,4%); uso semelhante de medicamentos ao mês (Caso 2,3 ± 1,18 vs. CT 2,2 ± 1,08), sendo a hidroxiureia a medicamento mais usado CT 13 (65%) vs. Caso 12 (66,7%). Quanto ao número de internações, constatou-se redução de 53% no Caso (2,1 ± 1,88; 0-6 máx.) vs. CT (4,5 ± 3,21; 0-11 máx.). **3. Taxas Sanguíneas:** As médias das taxas de hemoglobina (Caso 8,38 ± 1,82 vs. CT 8,1 ± 1,49), hematócrito (Caso 25,1 ± 5,27 vs. CT 24,8 ± 4,06), leucócitos (Caso 9,0 ± 4,37 vs. CT 10,1 ± 6,13) e reticulócitos (Caso 11,8 ± 9,9 vs.

CT $12,2 \pm 5,9$) foram semelhantes. Verificou-se redução 18,7% de plaquetas no grupo Caso ($299,7 \pm 123,2$) vs CT ($368,8 \pm 176,5$). Entretanto, constatou-se aumento de 20% de plaquetas, um ano antes e após, no CT ($307,4 \pm 167,2$ vs. $368,8 \pm 176,5$). **4. QVRS:** Constatou-se melhor qualidade de vida no grupo Caso ($73,88 \pm 17,19$) vs. CT ($59,50 \pm 11,90$; $p=0,006$), e em todos os domínios analisados: **Físico** (Caso $64,27 \pm 15,25$ vs. CT $58,28 \pm 14,10$); **Relações sociais** (Caso $71,48 \pm 21,78$ vs. CT $64,33 \pm 20,09$); **Meio ambiente** (Caso $75,83 \pm 14,29$ vs. CT $70 \pm 11,49$); **Psicológico** (Caso $75,93 \pm 13,32$ vs. CT $72,56 \pm 13,55$). Os domínios 'Físico' e 'Relações sociais' foram os mais afetados. **Discussão:** O crizanlizumabe é um tipo de anticorpo monoclonal que age na P-selectina impedindo adesão celular, facilitando o fluxo sanguíneo e consequentemente diminuindo a crise de vaso-oclusão, que é a principal causa de morbidade e lesões aos órgãos e constituem a causa mais frequente de atendimentos de emergência e hospitalizações. Entretanto, o medicamento ainda não é distribuído gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde. **Conclusão:** Verificou-se que o grupo que fez uso da medicação apresentou melhor escore total de qualidade de vida e em todos os domínios analisados, redução no número de plaquetas e de internações.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.146>

MONÓCITOS CIRCULANTE SÃO CAPAZES DE FAGOCITAR HEMÁCIAS FALCIZADAS COM CONSEQUENTE AUMENTO NO METABOLISMO DE FERRO

MD Borges, CM Souza, DM Albuquerque,
C Lanaro, SO Saad, R Sest-Costa, FF Costa

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

Anemia falciforme (AF) é uma doença causada por mutação em homozigose no gene da β -globina, levando à formação de uma hemoglobina anormal (HbS), que leva à falcização das hemácias em condição de desoxigenação, reduzindo sua meia-vida. É caracterizada por anemia hemolítica crônica e recorrentes crises de vaso-oclusão. Além disso, ocorrem alterações na diferenciação terminal dos eritrócitos - uma potencial causa de piora da anemia. A apoptose das células que não se desenvolvem ocorre nas Ilhas Eritroblásticas (IEs), fazendo com que os macrófagos centrais desses nichos aumentem sua capacidade de fagocitose para retirada dessas células, podendo alterar o metabolismo do ferro nos macrófagos, evitando assim o estresse oxidativo. Anteriormente observamos que monócitos (MC) circulantes de pacientes com AF expressam moléculas relacionadas aos macrófagos de IEs (CD206, CD169, CD163 e VCAM-1) e têm participação na fagocitose de hemácias. O objetivo do trabalho foi investigar se essa atividade fagocítica está relacionada aos MCs ou às hemácias dos pacientes AF e qual a consequência para o metabolismo do ferro. Para isso, MCs foram isolados de sangue periférico e incubados por 2 horas com hemácias previamente marcadas com um corante de membrana para realização da fagocitose. As hemácias não fagocitadas foram lisadas e as marcações

com os anticorpos anti-ferroportina (FPN) e anti-heme-oxigenase-1 intracelular (HO-1) foram feitas. A avaliação das expressões foi feita por citometria de fluxo e as análises estatísticas, através do teste t-Student pareado ($p < 0,05$). Quando expostos à hemácias AF, os MCs de ambos os grupos fagocitam mais do que na presença de hemácias CTRL (MC_{CTRL} $22,9 \pm 8$ vs $9,4 \pm 1,1$, $**p=0,0099$; MC_{AF} $33,6 \pm 11,4$ vs $16,4 \pm 11$, $**p=0,0054$; respectivamente). Por outro lado, não foi observada diferença estatística entre as fagocitoses encontradas nos MC CTRL e MC AF na presença de hemácias de pacientes ($p=0,0699$). Quanto ao metabolismo do ferro, em todos os casos houve aumento de expressão de HO-1 e de FPN após a fagocitose (HO-1: MC_{CTRL} $68,4 \pm 3,5$ vs $88,2 \pm 7,6$, $***p=0,0003$; MC_{AF} $65,9 \pm 16,8$ vs $91,9 \pm 4$, $**p=0,0098$; FPN: MC_{CTRL} $68,9 \pm 5$ vs $77,5 \pm 5,2$, $**p=0,0017$; MC_{AF} $66,5 \pm 15,7$ vs $81,8 \pm 13,7$, $***p=0,0003$; antes e depois da fagocitose, respectivamente), indicando maior capacidade de quebra do heme liberado pelas hemácias e de exportação do ferro ali presente. Os resultados sugerem que hemácias de pacientes com AF são responsáveis por induzir maior fagocitose e que essa não é uma função intrínseca dos MCs de pacientes com AF, apesar de participarem desse processo na circulação e apresentarem um fenótipo similar ao dos macrófagos das IEs. O aumento de expressão de moléculas do metabolismo de ferro foi relacionado apenas com a fagocitose e não a um grupo específico de indivíduos. Em conclusão, os MCs de pacientes com AF podem assumir uma função que não é completamente inata à eles quando expostos à hemácias falcizadas, contribuindo para a sua retirada da circulação e os aumentos de expressão de moléculas do metabolismo de ferro após a fagocitose, sugerindo influência importante dos MCs na disponibilidade do metal para suprir a demanda na produção de células eritróides e mostrando importante contribuição dessas células nos mecanismos da doença.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.147>

PADRÕES DE USO DE VOXELOTOR EM UM ESTUDO MULTICÊNTRICO DO MUNDO REAL DE PACIENTES COM DOENÇA FALCIFORME

B Andemariam^a, M Idowu^b, N Shah^c,
R Drachtman^d, A Glaros^e, M Achebe^f, A Nero^g,
F Montealegr-Golcher^h, S Curtisⁱ, C Minnitiⁱ

^a New England Sickle Cell Institute, University of Connecticut Health, Farmington, Estados Unidos

^b University of Texas Health McGovern Medical School, Houston, Estados Unidos

^c Duke University School of Medicine, Durham, Estados Unidos

^d Rutgers Medical School, New Brunswick, Estados Unidos

^e Division of Pediatric Hematology/Oncology, Central Michigan University, Detroit, Estados Unidos

^f Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Estados Unidos

^g University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Estados Unidos

^h Pfizer Inc, New York, Estados Unidos

ⁱ Albert Einstein College of Medicine, Bronx, Estados Unidos

Objetivos: A anemia falciforme (SCD) é uma doença hereditária causada pela polimerização de hemoglobina falciforme desoxigenada (HbS). Voxelotor é um inibidor de polimerização de HbS aprovado nos EUA e nos EAU para doentes com idade ≥ 4 anos, e na UE, Grã-Bretanha, Omã e Koweit, em doentes com idade ≥ 12 anos. O propósito deste estudo foi examinar os padrões de uso de voxelotor em pacientes de 9 instituições nos EUA como parte do Retrospective Real World Oxbryta Data Collection and Analysis Study (RETRO; NCT04930328). **Materiais e metodologia:** RETRO é um estudo de recolha e análise de dados retrospectivo, multicêntrico e posterior à colocação do produto no mercado. Os doentes elegíveis idade ≥ 12 anos, diagnosticados com SCD, tinham recebido voxelotor por ≥ 2 semanas consecutivas e tinham dados laboratoriais e clínicos disponíveis de 1 ano antes e até 1 ano após a primeira dose de voxelotor. **Resultados:** Foram recolhidos e analisados dados de 216 doentes. A média (SD) da idade dos doentes foi de 33,5 (14,2 anos) e 14,4% dos doentes tinham idade inferior a 18 anos. Um total de 120 doentes (55,6%) eram do sexo feminino, 189 (87,5%) eram afro-americanos ou negros e 199 (92,1%) tinham o genótipo HbSS. Sessenta por cento dos doentes foram tratados com voxelotor por ≥ 9 meses durante o período de estudo de 12 meses. A maioria dos doentes (86%) teve a prescrição de uma dose inicial de 1.500 mg uma vez ao dia, e 14% tiveram uma prescrição de uma dose inicial abaixo da recomendada na bula. Vinte e três por cento dos doentes tiveram uma modificação de dose iniciada pelo médico. A descontinuação do tratamento foi relatada por 21,8% dos doentes; os motivos incluíram acontecimentos adversos (8,3%) e “outros” (13,5%), que incluíram a perda de seguimento, decisão do médico e retirada do estudo. As análises preliminares de segurança sugerem que não houve evidência que a interrupção ou descontinuação do medicamento tenha levado ao início rápido de acontecimentos adversos (incluindo crises vaso-oclusivas (VOC)), conforme sugerido anteriormente para doentes com SCD grave (Nagalapuram V, Am J Hematol; 2022). Nos 45 doentes (20,8%) que apresentaram VOC após a interrupção ou descontinuação do medicamento, o tempo médio (percentil 25 a 75) para o início de uma VOC foi de 74 (29-138) dias. Dois doentes apresentaram uma VOC dentro de 1 semana após a interrupção ou descontinuação da dose; ambos os acontecimentos foram considerados como não relacionados com o voxelotor pelos investigadores. **Discussão:** Esses dados estão de acordo com os achados pré-clínicos do voxelotor na reologia eritrocitária após interrupção ou descontinuação do tratamento (Kanne CK et al, Front Physiol; 2021). Existem análises em curso para entender melhor os efeitos dos padrões de dosagem de voxelotor em termos de segurança e eficácia. **Conclusões:** RETRO é o maior estudo multicêntrico para e análise retrospectiva de dados no mundo real de doentes com SCD tratados com voxelotor. A maioria dos doentes não necessitou de modificação da dose ou de descontinuação do tratamento. A descontinuação e a interrupção da dose não foram relacionadas ao aparecimento subsequente de VOCs. Dados sobre padrões de uso de voxelotor

no cenário do mundo real podem fornecer informações valiosas sobre práticas de prescrição e dosagem. **Financiamento:** Pfizer.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.148>

TRATAMENTO DE PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA TROMBÓTICA RESISTENTE À PLASMAFÉRESE: ASSOCIAÇÃO DE AGENTES IMUNOSSUPRESSORES

MMN Goulart ^a, RS Vasconcelos ^a, ABS Caio ^a,
JM Nascimento ^a, LHA Ramos ^a, ML Teles ^a,
LJM Silva ^b

^a Hospital de Base do Distrito Federal (HDBF),
Brasília, DF, Brasil

^b Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto
(FAMERP), São José do Rio Preto, SP, Brasil

Objetivo: Discutir um caso de Púrpura Trombocitopênica Trombótica (PTT) com evolução clínica desfavorável a despeito de plasmaférese diária, com necessidade de associação de imunossupressores. **Material e métodos:** Análise de prontuário e revisão bibliográfica. **Resultados:** Homem de 25 anos foi admitido com mialgia, prostração, petéquias, vômitos, cefaleia e flutuação do nível de consciência. Informava uso de cocaína. Avaliação laboratorial evidenciava anemia hemolítica e plaquetopenia (Hb 6,1 g/dL, plaquetas 35 mil/mm³), esquizócitos abundantes, macrócitos, policromasia; DHL 3494 U/L, BI 1,85 mg/dL, TAD negativo. Dosagem de ADAMTS13 indisponível; PLASMIC Score: 7/7 pontos. Prontamente iniciadas plasmaférese e Prednisona 1 mg/kg. Após exclusão de infecções virais, doenças autoimunes e neoplasias, foi estabelecido o diagnóstico de PTT secundária a cocaína. Após 5 dias de troca plasmática e corticoterapia, a resposta ao tratamento era pouco expressiva, sendo associado Rituximabe 375 mg/m² semanalmente. Entretanto, na 3ª semana, paciente mantinha provas de hemólise alteradas, plaquetopenia persistente, sonolência e agitação. Foram associadas Ciclofosfamida e Vincristina em esquema semanal. Após 2 semanas deste tratamento imunossupressor, houve resolução da hemólise, da plaquetopenia e das alterações neurológicas (Hb 11,07 g/dL, Plaquetas 287.040/mm³, DHL 468 U/L, BI 0,49 mg/dL). O paciente segue em remissão 14 meses após término do tratamento. **Discussão:** A PTT é uma microangiopatia trombótica que cursa com plaquetopenia e anemia hemolítica resultante da fragmentação intravascular dos eritrócitos, que gera o achado de esquizócitos no sangue periférico. Geralmente ocorre em adultos jovens, com idade mediana de 40 anos e predomínio no sexo feminino. Pode apresentar-se com febre, fraqueza, sangramentos ou púrpura, sintomas gastrointestinais. Alterações neurológicas agudas, como cefaleia, confusão mental e crises convulsivas, podem estar presentes. A PTT adquirida é causada por autoanticorpos que inibem a atividade da protease de clivagem do fator de von Willebrand, ADAMTS13, levando à formação de agregados de fator de von Willebrand-plaquetas, consumo de plaquetas e trombose microvascular, que podem levar à isquemia multisistêmica e morte. O diagnóstico é presumido

pelos achados clínicos e laboratoriais, e confirmado pela deficiência severa de ADAMTS13 (atividade tipicamente < 10%). O PLASMIC Score é calculado utilizando achados clínicos e laboratoriais específicos, e prediz a probabilidade de atividade reduzida de ADAMTS13. Quanto maior a pontuação no escore, mais provável é o diagnóstico de PTT. A plasmaférese deve ser iniciada prontamente, associada à corticoterapia. A doença refratária é caracterizada pela falta de resposta ao tratamento inicial, trombocitopenia persistente e isquemia orgânica. Apesar da evidência limitada, a associação de imunossuppressores apresenta-se como alternativa terapêutica neste cenário de refratariedade. **Conclusão:** A PTT é uma microangiopatia trombótica rara, que pode evoluir rapidamente a falência orgânica, sequelas neurológicas graves e óbito. O início de plasmaférese e imunossupressão diante da suspeição diagnóstica é primordial. Se a resposta inicial for insatisfatória, a associação de imunossuppressores pode ser necessária.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.149>

IMPORTÂNCIA DO ACOMPANHAMENTO CONTÍNUO DE PACIENTES FALCIFORMES COM A ATENÇÃO MULTIDISCIPLINAR. RELATO DE CASO DE IRMÃS ATENDIDAS NO HEMONORTE-RN

LKF Silva^a, FP Gadelha^a, EESB Meireles^a, IAF Bahia^b, TC Medeiros^a, TAAM Fernandes^c, MDSD Spinelli^a, VF Moreir-Júnior^a, ZMA Moura^a, GB Cavalcant-Júnior^b

^a Hemocentro Dalton Cunha (HEMONORTE), Natal, RN, Brasil

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

^c Universidade do Estado do Rio Grande do Norte (UERN), Natal, RN, Brasil

Objetivo: Descrever ao longo do tempo as condições clínicas/laboratoriais de duas irmãs com anemia falciforme. **Metodologia:** Relato de casos de irmãs. Analisou-se prontuários médicos entre os anos de 2007-2023, com base nas alterações clínicas/laboratoriais, observadas durante o acompanhamento ambulatorial, iniciado desde o período de diagnóstico da doença. **Resultados:** Pacientes do sexo feminino, com idades de 14 e 16 anos, filhas de pais portadores de HbAS, natural do Rio Grande do Norte (RN). A paciente X, de 16 anos, iniciou o acompanhamento em 2007 com 4 meses de idade, apresentando Hemoglobina de 7,7 g/dL, contagem de reticulócitos de 10% e teste do pezinho para anemia falciforme. Os atendimentos foram realizados nos períodos de crises vaso oclusivas como: dores, febre e episódio de vômitos. Neste período fez uso de ácido fólico, dipirona, fenoximetilpenicilina, tramal, morfina, e hidroxiureia. Em 2009 foi internada com pneumonia, realizou colestectomia em 2021, foi submetida a 10 transfusões sanguíneas, antes da cirurgia e 3 depois. Em 2012 realizou a análise molecular comprovando ser homozigota para o alelo S (HbSS). O monitoramento dos percentuais de HbS e fetal (HbF) por HPLC ocorreram

periodicamente a fim de avaliar os níveis de HbF pelo uso de hidroxiureia, a variação foi de 1,6% a 15,8%. A HbS variou de 95,1% a 51,5% após as transfusões. Os valores de bilirrubina indireta (BI) variaram de 4,27 a 7,63 mg/dL, a lactato desidrogenase (LDH) variou de 1.211 a 1.866 U/L. A ferritina variou de 64,56 a 333,47 ng/mL. O doppler transcraniano foi normal. A paciente Y, 14 anos, atendida em 2009 com palidez e esplenomegalia. Em 2011 foi internada com quadro infeccioso. Apresentou também crises algicas e dores abdominais. Fez uso dos mesmos medicamentos da paciente X. Em 2012 fez ultrassonografia abdominal, que mostrou a hepatoesplenomegalia, realizando a esplenectomia em 2013, foi submetida a 17 transfusões sanguíneas antes da esplenectomia e 4 após a cirurgia. O resultado da investigação molecular mostrou ser HbSS e heterozigota para deleção -a^{3,7} da talassemia alfa. O doppler transcraniano estava dentro dos parâmetros de referência como a paciente X. A concentração da HbS variou de 90% a 66,4% e HbF de 5% a 24%. Os valores de BI de 0,15 a 0,65 mg/dL; LDH de 931 a 1530U/L e ferritina de 62,51 a 241,27 ng/mL. **Discussão:** BI foi mais elevada na paciente X, já na paciente Y foi dentro dos valores de referência, corroborando com relatos da literatura, em que portadores da interação HbSS com alfa talassemia ocorre diminuição da intensidade de hemólise, além disso a ferritina desta se apresentou dentro dos valores de referência, por outro lado, houve maior susceptibilidade a manifestação clínica como a esplenomegalia por sequestro esplênico. Esta associação parece ter influência no curso da evolução da doença, porém os estudos descritos ainda são controversos. **Conclusão:** Observou-se neste contexto que o acompanhamento contínuo de pacientes falciformes com a atenção cuidadosa e diferenciada da equipe multiprofissional é de extrema importância na qualidade de vida e prevenção de complicações, além de permitir a conscientização do diagnóstico precoce e o aconselhamento genético, muito importante para os pacientes e suas famílias, pois esta patologia é considerada um problema de saúde pública, podendo gerar impactos socioeconômicos relevantes, necessitando portanto de uma atenção conjunta especial.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.150>

DOENÇA FALCIFORME NA ESCOLA: IMPACTOS NO DESENVOLVIMENTO DOS ESTUDANTES ACOMETIDOS PELA DOENÇA

DB Oliveira, NCS Paula

Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia do Estado de Minas Gerais (Hemominas), Belo Horizonte, MG, Brasil

Introdução: A doença falciforme (DF) é uma doença com grande incidência na população brasileira. Dentre as crianças e adolescentes acometidos por ela observamos um número maior de faltas escolares, em decorrência da periodicidade de exames, consultas, por períodos de internação e demais intercorrências. Devido aos fatores descritos há uma propensão maior de defasagem na aprendizagem desses alunos que, muitas vezes, não conseguem acompanhar o calendário

escolar. A ocorrência de AVC's e/ou outras complicações neurológicas pode, também, comprometer o desenvolvimento, acarretando grandes prejuízos. **Objetivos:** Investigar a relação estabelecida pelos pacientes entre a DF e o contexto escolar; evidenciar os obstáculos quanto ao desenvolvimento escolar; e identificar possibilidades de ações para erradicar ou amenizar as dificuldades encontradas. **Métodos:** O público-alvo foi pacientes, entre 10 e 18 anos, completos até 31 de dezembro de 2018, residentes em Juiz de Fora que realizam tratamento para DF no Hemocentro e seus responsáveis. Para realizar a pesquisa foi utilizada entrevista, apoiada em questionário semi-estruturado. No total foram entrevistados 31 pacientes e 25 responsáveis. A pesquisa foi interrompida devido à pandemia do Coronavírus. Ao retornar, parte desse público já havia completado a maioridade e compareceram ao hemocentro sozinhos, justificando a diferença entre o número de pacientes e o de responsáveis entrevistados. **Resultados:** Ao analisar os dados levantados sobre a doença destacamos o início precoce do tratamento, através do diagnóstico pelo teste do pezinho; bem como a introdução e ampliação do uso da hidroxiureia. Esses avanços no tratamento para a DF refletem no decréscimo de internações e das taxas de morbimortalidade da doença. E, consequentemente, proporcionam ganhos em autonomia e qualidade de vida. Quanto ao conhecimento dos pacientes sobre a DF, foi questionado se eles achavam que alguma coisa seria diferente no contexto escolar caso não tivessem a doença. 15 dos entrevistados responderam que não. No entanto, mais da metade declararam ter sido reprovada e alegaram dificuldades escolares por motivos relacionados à DF como internações e intercorrências. Nota-se, portanto, que estes pacientes não reconhecem os impactos da doença na vida escolar. **Conclusão:** Diante disso, inferimos que a DF impacta diretamente na vida escolar dos indivíduos, acarretando faltas e reprovações, o que compromete o desenvolvimento destes. Mesmo assim, a percepção dos pacientes desses impactos é mínima, revelando o desconhecimento das principais características da doença. Nesse aspecto, destacamos a importância das práticas de educação em saúde a fim de construir o conhecimento sobre a doença e o tratamento, objetivando um impacto positivo na adesão e na efetivação do cuidado. Em contrapartida, percebe-se que mesmo diante dos obstáculos, esses indivíduos possuem perspectivas de formação profissional e inserção no mercado de trabalho. Sendo assim faz-se necessário a adoção de ações que visem minorar as dificuldades encontradas no ambiente escolar, de forma que a educação oferecida seja capaz de propiciar uma formação de qualidade para que esses indivíduos desenvolvam sua autonomia e obtenham acesso a funções e profissões condizentes com as implicações da DF.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.151>

APONTAMENTOS SOBRE AS FAMÍLIAS DE PESSOAS COM DOENÇA FALCIFORME

NCS Paula, DB Oliveira

Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia do Estado de Minas Gerais (Hemominas), Belo Horizonte, MG, Brasil

Introdução: Os dados apresentados foram extraídos da pesquisa intitulada “Doença Falciforme - DF na escola: impactos no desenvolvimento dos estudantes acometidos pela doença”, aprovada pelo Comitê de Ética da Fundação Hemominas, sob o parecer nº 5.874.073. O público alvo foram os pacientes, entre 10 e 18 anos, completos até 31 de dezembro de 2018, residentes em Juiz de Fora em tratamento para DF no Hemocentro, da referida cidade, e seus responsáveis. **Objetivos:** Apresentar os dados socioeconômicos das famílias participantes do estudo. **Metodologia:** A pesquisa foi realizada através de entrevistas com os pacientes e seus responsáveis. Os dados apresentados foram extraídos das entrevistas realizadas com os responsáveis, um total de 25. **Resultados:** Os entrevistados foram aqueles responsáveis que estavam acompanhando o paciente, no momento da consulta. Foram entrevistados (as): 19 mães, 3 pais, 2 avós e 1 madrastra. Quanto a sua escolaridade: 56% não possuem a educação básica obrigatória (não concluíram o Ensino Médio), enquanto 40% possuem-na, no mínimo, e 4% não declarou. O responsável pelo núcleo familiar em: 11 casos era a mãe, 7 pai e mãe, 3 mãe e padrasto e um caso cada avó, mãe e esposo, pai, pai e madrastra. Quanto à renda familiar 80% das famílias são beneficiárias, seja de Benefício de Prestação Continuada – BPC, seja de benefício de transferência de renda ou, em alguns casos, dos dois: 3 recebem Bolsa Família, 2 BPC do paciente e Bolsa Família, 13 BPC do paciente, 1 BPC de um irmão e em 1 BPC do irmão e Bolsa Família. Destas 5 famílias que não recebem nenhum tipo de benefício social há, ao menos, um membro inserido no mercado de trabalho. **Discussão:** Nota-se, o maior número de famílias monoparentais, nas quais um adulto é o responsável familiar, seja masculino ou feminino, além da predominância da mulher, exercendo essa função. Esse dado segue uma tendência nacional de aumento desse arranjo familiar, de acordo com o censo do IBGE (2010). Outra constatação é a prevalência da figura materna como principal cuidadora. Esse contexto de cuidados seja pelo tratamento, crises e internações gerados pela DF, corrobora para a saída dessa mulher do mercado de trabalho, a qual, muitas vezes, não consegue a inserção profissional como forma de prover as condições mínimas de sobrevivência familiar, devido às demandas colocadas pelos cuidados. A dificuldade de inserção profissional é agravada pela escolaridade, nos sujeitos do estudo o índice daqueles que possuem o Ensino Médio completo é inferior à tendência nacional, a qual aponta 53,2% das pessoas com 25 anos ou mais de idade concluíram a educação básica obrigatória. Isso justifica boa parte das famílias atendidas receberem o BPC, um benefício assistencial cujo objetivo é a garantia de um salário mínimo de benefício mensal à pessoa portadora de deficiência que comprove a ausência de meios de prover a própria subsistência ou de tê-la provida pela família. **Conclusão:** Os dados elencados impactam diretamente na vida dessas famílias, tornando-as mais vulneráveis socioeconomicamente, impondo dificuldades no desenvolvimento da sua função protetiva, esse essencial diante da vivência da doença crônica. Diante disso, o fortalecimento das políticas públicas, de saúde, educação, assistência e previdência social são fundamentais para promover a proteção social desses sujeitos.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.152>

RELATO DE CASO: SÍNDROME DE EVANS PRIMÁRIO

CA Bueno, AHCS Vasconcelos, JM Eduardo, LO Maia, GJC Moura

Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo (HSPM), São Paulo, SP, Brasil

Objetivos: Relatar um caso de uma paciente com Síndrome de Evans (SE) primária, que se apresenta com anemia hemolítica grave e zero plaquetas e resposta terapêutica adequada com uso de rituximab. **Materiais e métodos:** Trata-se de um relato de caso, no qual as informações foram obtidas por meio de revisão do prontuário e revisão da literatura. **Relato do caso:** A.L.S., sexo feminino, 33 anos, deu entrada em pronto socorro com relato de que há 1 semana apresentava diurese de coloração escurecida, taquicardia, fadiga e cefaleia frontal, além de surgimento de petéquias em membros inferiores e febre há 2 dias. Ao exame físico apresentava mucosas hipocoradas, taquicardia e petéquias em membros inferiores. Em exames laboratoriais iniciais foi evidenciado hemoglobina (Hb) de 5,1, hematócrito (Ht) de 13,3, plaquetas de 0 mil/mm³ (confirmado com plaquetas no citrato e análise da lâmina de sangue periférico), reticulócitos de 35,8%, desidrogenase lática 423, bilirrubina total 1, bilirrubina indireta 0,7 e Coombs direto positivo IGG. Diagnosticada então com SE. Foi submetida a investigação complementar para pesquisa de doença relacionada a SE e iniciado tratamento com dexametasona 40 mg/dia e imunoglobulina humana 80 mg/dia por 5 dias. Por manter plaquetopenia, foi prescrito metilprednisolona 1 g por 3 dias, após isso com valor de plaquetas de 78 mil/mm³. Optou-se então por iniciar terapia com rituximab, doses semanais por 4 semanas associado a prednisona 60 mg/dia. Houve melhora clínica e remissão completa das citopenias, com exames realizados 1 mês após internação hospitalar, evidenciando plaquetas de 220 mil/mm³ e Hb de 12,3 g/dL. **Discussão:** A SE é uma rara condição patológica autoimune formada pela combinação sequencial ou concomitante de 2 ou mais citopenias imunes, geralmente a trombocitopenia imune (PTI) e a anemia hemolítica autoimune (AHAI), podendo ser acompanhada de neutropenia imune. Seu diagnóstico depende não só da confirmação laboratorial da queda de plaquetas e glóbulos vermelhos e a presença de autoanticorpos, mas também da exclusão de demais causas de anemia hemolítica e trombocitopenia, sendo fundamental a pesquisa de etiologias infecciosas, neoplásicas e doenças autoimunes. O desfecho obtido com a terapêutica instituída para a paciente é descrito na literatura médica: sobre a terapia inicial implementada, segundo estudo baseado em 68 pacientes, dos quais 64 receberam corticosteroides em doses de 1-2 mg por kg/dia para tratamento da AHAI, 83 % apresentaram resposta inicial, sendo que metade destes obtiveram resposta parcial e a outra metade, resposta total. Para a PTI, de um total de 54 pacientes que receberam a corticoterapia, 82% apresentaram resposta inicial, sendo que em dois terços destes, a resposta foi total. Sobre o uso de Rituximab, este se justifica nos casos refratários, em que a resposta às terapias convencionais são insuficientes ou quando há intolerância pelo paciente à corticoterapia. Fundamentando seu uso, um estudo realizado a partir da análise do uso de quatro ciclos de Rituximab, em

pacientes com AHAI e PTI, demonstraram taxa de resposta de 64% para os primeiros e 83% para os segundos. **Conclusão:** É de fundamental importância que haja mais relatos e estudos sobre tratamento e resposta terapêutica obtida na SE, visto tratar-se de doença pouco comum no dia a dia do profissional de saúde e com potencial gravidade, principalmente em casos de citopenias graves.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.153>

FATORES ASSOCIADOS À RECORRÊNCIA DE CRISE ÁLGICA NA ANEMIA FALCIFORME EM PACIENTES PEDIÁTRICOS

EA Teles, SS Gomes, MS Bandeira, TRJ Gonçalves, AM Pereira, ALPS Guimarães, CF Mendes, TS Oliveira, YPD Santos, MGA Nascimento

Universidade Federal do Acre (UFAC), Rio Branco, AC, Brasil

Objetivos: Identificar os fatores associados às recorrências das crises álgicas acometidas pela Anemia Falciforme (AF) em pacientes pediátricos a partir de uma concepção clínica e familiar. **Materiais e métodos:** Realizou-se revisão de literatura nas bases PubMed e LILACS, com os descritores “anemia falciforme”, “criança” e “crise vaso-oclusiva”. Ao todo, foram encontrados 119 artigos, dos quais apenas 8 eram condizentes com os objetivos da pesquisa. **Resultados:** As vulnerabilidades das condições socioeconômicas (CSE) - entre nível médio e baixo e escolaridade dos pais variando entre fundamental completo e ensino médio - influenciam negativamente no manejo das crises álgicas. A literatura revisada relatou que cerca de 50% dos casos de crise dolorosa vaso-oclusiva (CVO) eram do sexo masculino, com idades entre 1 ano e 3 meses e 12 anos, com média de 6 anos e 7 meses. As reinternações ocorreram geralmente mais de 30 dias após a alta. A principal causa desencadeante e prolongadora da CVO foi a detecção de um foco infeccioso. A dor não era localizada, sem sinais ou focos infecciosos, com características nociceptivas e neuropáticas, sendo esta última pior. A crise álgica afetou quase 71% dos indivíduos e a recorrência de infecções afetou mais de 50%. **Discussão:** A condição socioeconômica exerce impacto direto no tratamento e acesso aos cuidados de saúde para crianças com AF. A baixa escolaridade dos responsáveis e a insegurança financeira implicam em falta de suporte nutricional adequado, resultando na maior dificuldade em lidar com as demandas impostas pelas consequências da doença, como as crises álgicas. As crises tornam-se relativamente difíceis de serem identificadas à medida que a idade da criança diminui, uma vez que não há capacidade cognitiva ou mesmo vocabulário para afirmá-la, sendo necessário percebê-la por demonstrações de desconforto, choro, irritabilidade e mesmo por alteração dos sinais vitais. A CVO é a principal complicação aguda em pacientes com AF, causando internações frequentes. Os principais desencadeantes foram infecção, exposição ao frio, trauma local e desidratação. A duração média da internação é relevante, afetando o afastamento da escola e do trabalho, custos e

complicações hospitalares. O atraso na busca por atendimento e o tempo prolongado de espera implicam em um controle ineficiente da dor e adiam o término da crise. Além disso, a deficiência no apoio emocional prestado às crianças com AF durante a hospitalização, somados à dor causada pela AF e ao estresse proporcionado pelos procedimentos médicos e de enfermagem, tendem a dificultar o tratamento e a causar danos em aspectos psicológicos. **Conclusão:** Destaca-se a importância do suporte nutricional e condições socioeconômicas adequadas para o tratamento de crianças com AF. Condições vulneráveis estão associadas à maior busca tardia por atendimento, levando a internações prolongadas, tornando necessário melhorar o acesso aos serviços de atendimento. Infecções foram comuns como desencadeante das crises, que também apresentaram recorrências. Abordagens que incluem conscientização e acesso eficiente à saúde podem melhorar a qualidade de vida desses pacientes. O controle da dor por meio de tratamento não farmacológico, como diálogo e apoio emocional, também é necessário para reduzir o impacto da hospitalização sobre a criança.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.154>

A SOBRECARGA DE FERRO PROVOCA HEMÓLISE EM PESSOAS COM ANEMIA FALCIFORME?

MJS Moura, ED Franco, JC Monteiro, T Souza,
J Omena, CDSC Rodrigues, MCD Reis

Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Objetivos: A anemia falciforme (AF) é causada por uma mutação no gene da hemoglobina, que resulta em maior susceptibilidade a crises vaso-oclusivas e hemólise. Por meio de um mecanismo cíclico, os produtos da hemólise (heme, ferro, arginase e hemoglobina) aumentam a produção de espécies reativas de oxigênio e reduzem a disponibilidade de óxido nítrico. Assim, aumentam a expressão de moléculas de adesão (*intercellular adhesion molecule 1* (ICAM), *vascular cell adhesion molecule 1* (VCAM) e selectinas) que favorecem a ocorrência de hemólise. Transfusões sanguíneas são usadas como tratamento clínico, mas podem causar sobrecarga de ferro (SF). Tendo em vista que o excesso de ferro pode levar a maior estresse oxidativo, o objetivo do presente trabalho é compreender a relação entre sobrecarga de ferro e hemólise, e avaliar se elas estão associadas às moléculas de adesão. **Material e métodos:** O estudo é um recorte de um ensaio clínico randomizado (UTN 1111-1220-4661) em que foram analisados os dados do momento basal de 103 adultos com AF, com idade entre 19-59 anos, recrutados no Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (Hemorio) e Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE), Rio de Janeiro. Os critérios de inclusão foram: diagnóstico de anemia falciforme (HbSS); estar lúcido e orientado; não estar na fase aguda da doença no momento da avaliação; não ter realizado transfusões nos últimos 15 dias anteriores à avaliação; não ser gestante ou lactante. As concentrações séricas de indicadores de hemólise (bilirrubina indireta, BI; e lactato

desidrogenase, LDH), VCAM, ICAM, P-selectina e ferritina foram determinadas por ensaios imunoenzimáticos ou colorimétricos. A concentração de ferritina usada como ponto de corte para classificação de SF foi de 1000 ng/mL. Análises estatísticas foram processadas no programa estatístico SPSS versão 22. Para identificar a associação entre as variáveis foram realizadas análises de regressão linear. O teste-t foi utilizado para comparar médias entre os grupos com e sem SF. O nível de significância admitido foi de 5%. **Resultados:** LDH foi inversamente associada à ferritina ($p = 0,000$; $\beta = -0,368$) e diretamente associada à VCAM ($p = 0,001$; $\beta = 0,303$). Não foram observadas associações entre a BI e moléculas de adesão. Após categorizar quanto à SF, o grupo sem SF ($n = 50$) apresentou concentrações de LDH significativamente maiores ($410,42 \text{ U/L} \pm 200,23$) do que o grupo com SF ($n = 53$) ($279,13 \text{ U/L} \pm 137,11$). No grupo sem SF, ferritina e os indicadores de hemólise se associaram de forma inversa (LDH, $p = 0,028$ e $\beta = -0,311$; BI, $p = 0,021$ e $\beta = -0,320$) e a LDH e VCAM foram diretamente associadas ($p = 0,008$ e $\beta = 0,377$). O grupo com SF não apresentou associação entre LDH e VCAM ($p = 0,720$ e $\beta = 0,051$). **Discussão:** Os resultados de associação entre VCAM e hemólise corroboram com o entendimento de que a vaso-oclusão e a hemólise são eventos relacionados. As maiores concentrações de LDH no grupo SF e a associação inversa entre ferritina e LDH sugerem que as transfusões sanguíneas, apesar de provocarem sobrecarga de ferro, não resultam em um aumento significativo na hemólise. **Conclusão:** Os achados do presente estudo indicam que a SF não é o principal fator responsável pelo aumento da hemólise nos indivíduos estudados e que as transfusões parecem ser um cuidado importante para diminuir os eventos hemolíticos.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.155>

INVESTIGAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO DE POLIMORFISMOS NOS GENES MMP2 E MMP9 COM COMPLICAÇÕES CEREBROVASCULARES EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM ANEMIA FALCIFORME

DML Silva^a, ABLM Rafael^a, ABS Araújo^b,
GS Arcanjo^a, AP Silva^a, IF Domingos^a,
BV Alcântara^a, ACD Anjos^{a,c},
AR Lucen-Araújo^a, MAC Bezerra^a

^a Programa de Pós-Graduação em Genética,
Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife,
PE, Brasil

^b Universidade Federal de Pernambuco (UFPE),
Recife, PE, Brasil

^c Fundação de Hematologia e Hemoterapia de
Pernambuco (HEMOPE), Recife, PE, Brasil

Objetivos: As metaloproteínases de matriz 2 e 9, são responsáveis pela remodelação da matriz extracelular além de estarem diretamente relacionadas com processos inflamatórios e de caráter neurológico, o que as coloca como grandes candidatas a moduladoras da fisiopatologia da anemia falciforme (AF), em especial das complicações de caráter cerebrovascular. Este trabalho teve como objetivo avaliar a

influência e possível associação dos polimorfismos nos genes *MMP2* e *MMP9* com o desenvolvimento de complicações cerebrovasculares em pacientes pediátricos com AF. **Métodos:** No estudo foram incluídos 364 pacientes pediátricos entre 2 e 20 anos (mediana de idade de 14 anos), não aparentados, de ambos os sexos, acompanhados na fundação HEMOPE. Foi realizada a genotipagem para os polimorfismos rs243865 do gene *MMP2* e rs17576 do gene *MMP9* por meio de PCR em tempo real por discriminação alélica utilizando o sistema de sondas TaqMan®. **Resultados:** Nenhuma associação estatística foi observada entre o polimorfismo rs243865 com as complicações cerebrovasculares e variáveis laboratoriais analisadas no estudo. Já em relação ao polimorfismo rs17576 não foram observadas associações com as complicações cerebrovasculares em questão, mas foi observada uma associação com as variáveis laboratoriais: número de células vermelhas (RBC) $p=0,032$, bilirrubina total (BT) $p=0,003$ e bilirrubina indireta $p=0,007$ nos trazendo hipóteses sobre uma possível participação da *MMP9* com o perfil hemolítico da doença. **Discussão:** A bilirrubina indireta é um importante marcador de hemólise e apesar de na literatura até o dado momento nenhuma evidência da participação das gelatinases em processos hemolíticos ter sido relatada, hipotetizamos que esse achado possa apontar para uma relação do polimorfismo rs17576 com um perfil mais hemolítico da doença podendo atuar de forma protetiva ou como fator de risco. Ainda há, também, a possibilidade de os resultados apontarem para uma associação estatística, mas não necessariamente biológica. Sendo assim, os achados abrem possíveis caminhos para novos estudos que envolvam as respectivas variáveis com novos direcionamentos para melhor compreensão da participação tanto da *MMP2* como da *MMP9* na AF. **Conclusão:** O polimorfismo rs243865 do gene *MMP2* e o polimorfismo rs17576 do gene *MMP9* não se mostraram associados com o desenvolvimento de nenhuma complicação cerebrovascular em indivíduos pediátricos com AF acompanhados pelo Programa de Triagem Neonatal do HEMOPE. Além disso, o polimorfismo rs17576 do gene *MMP9* mostrou-se associado com três variáveis laboratoriais em indivíduos pediátricos com AF, o que pode apontar para um possível envolvimento com o perfil hemolítico da doença, podendo ser um futuro objeto de estudo.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.156>

ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE PÓS HEMÓLISE INDUZIDA POR IMUNOGLOBULINA HUMANA EM PACIENTE COM PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA IMUNE SECUNDÁRIA À SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDE

DC Quinto, IDT França, JP Beltrão, VC Silva,
IBR Gomes

Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL), Alfenas,
MG, Brasil

Objetivos: O tratamento da PTI é feito com glicocorticoide e, em casos de refratariedade ou necessidade de aumento

rápido das plaquetas, com imunoglobulina humana (IgH). A IgH é produzida a partir do plasma de doadores com grupos sanguíneos heterogêneos, podendo conter anticorpos anti-A e anti-B causando anemia hemolítica. Apresentamos a seguir o relato de um paciente com PTI secundária à SAF que, após episódio pontual de hemólise por IgH, desenvolveu anemia hemolítica autoimune (AHAI). **Métodos:** Consulta de prontuário médico e de artigos disponíveis na base de dados Medline. **Relato de caso:** Homem, 25 anos, portador de PTI secundária à SAF, corticoresistente e refratária à esplenectomia, rituximabe, ciclofosfamida, danazol, azatioprina, com trombose mesentérica prévia e anticoagulado com varfarina, ABO A RhD positivo. Mantinha remissão completa com eltrombopague há seis meses. Quatro meses após redução da dose, houve recaída da PTI com sangramento oral, epistaxe e hematúria refratários à pulsoterapia com metilprednisolona 1 g/dia, três dias. O sangramento cessou com IgH (1 g/kg/dia, dois dias). Pré IgH, o paciente tinha Hb 12,6 g/dL, $21.600/\text{mm}^3$ leucócitos sem desvio e $5.000/\text{mm}^3$ plaquetas. Duas semanas pós infusão, o paciente hemolisou (Hb 8,9 g/dL; VCM 98fL; reticulócitos $180.000/\text{mm}^3$; DHL 410 U/L; bilirrubinas normais; TAD reagente IgG; haptoglobina 159 mg/dL). Apesar das medidas farmacológicas, na terceira semana pós infusão de IgH houve necessidade transfusional de um concentrado de hemácias (CH) fenotipadas (Hb 7,2 g/dL com incremento para Hb 8,1 g/dL). Sustentou Hb por dois meses, entrou em remissão da PTI (998.000 plaquetas), mas voltou a hemolisar com TAD positivo IgG+C3d, haptoglobina 56 mg/dL, DHL 587U/L, reticulocitopenia de 2.660 e Hb 5,8 g/dL. Recebeu transfusão de um CH pós pulsoterapia e iniciou infusão de rituximabe 100 mg por semana, quatro semanas em decorrência da AHAH contra precursores. A Hb sustentou (atualmente Hb 10,1 g/dL, plaquetas $620.000/\text{mm}^3$, reticulócitos $120.000/\text{mm}^3$) sem deficiências vitamínicas. O paciente está assintomático mantendo azatioprina 50 mg 12/12h, prednisona em redução e eltrombopague 25 mg/dia. **Discussão:** A hemólise pós infusão de IgH é uma complicação em 10-21% dos casos; a maioria terá quadro subclínico. O fato de termos realizado IgH em dois dias ao invés de fracionar dose, bem como o subtipo A+ do paciente, podem ter contribuído para a hemólise pós IgH. O desenvolvimento de AHAH neste cenário é muito pouco descrito e, AHAH contra precursores com reticulocitopenia, é ainda mais improvável. Como é esperada reticulocitose na AHAH, a reticulocitopenia poderia ter componente de deficiências concomitantes de ferro, vitamina B12 e ácido fólico, o que foi descartado no caso. Como o TAD foi positivo em gel com anticorpos anti-IgG e anti-CD3d, mantivemos a hipótese de AHAH e utilizamos rituximabe, pois outros imunossuppressores de ação mais curta já haviam sido infundidos. **Conclusão:** A comunidade médica precisa se atentar aos diagnósticos diferenciais de hemólise e ratificar que, embora pouco prevalente, existe AHAH contra precursores que se manifesta com reticulocitopenia. Identificar rápida e assertivamente a etiologia da hemólise garante o sucesso do tratamento e a sobrevida do paciente.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.157>

A EFICÁCIA DA LIDOCAÍNA NO MANEJO DA DOR DA NECROSE AVASCULAR NOS PACIENTES COM DOENÇA FALCIFORME: RELATO DE CASOS

AMM Queiroz, EMMS Carvalho

Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (Hemorio), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: O presente estudo utilizará um path de lidocaína numa tentativa de melhora da dor, colocado na articulação coxo femural acometida pela necrose asséptica (NAV) na doença falciforme. **Relato de casos:** Caso 1: Homem de 19 anos, SC, com histórico de várias internações por crise algica, uma por STA em 2015 e apresentando perda auditiva em 2016, iniciou o uso de hidroxiureia indicando melhora nas crises de dor. Em 2016 relatou claudicação em membro inferior com episódios de dor, aonde foi constatada a NAV no fêmur direito com uma artrite séptica no joelho direito, que foi tratada cirurgicamente com drenagem. Apresentou um episódio de STA em 2017, 2018 e 2019, apesar do uso da hidroxiureia. Em 2020 relata piora da dor em articulação coxo-femural do lado direito, principalmente nos dias em que precisa andar muito, havendo a necessidade de aumentar a dose e a frequência do uso de codeína de 60 mg de seis em 6 horas, e diclofenaco 50 mg de oito em 8 horas, foi proposto o uso do adesivo de lidocaína. Caso 2: Mulher de 19 anos, SC, com histórico de uma internação por crise algica e STA uma vez por ano, em abril de 2019 iniciou queixa de lombocíntia e dor no quadril esquerdo, foi avaliada pela ortopedia que constatou uma NAV na cabeça do fêmur neste lado. Relatou o uso diário de codeína e dipirona com pouca melhora dificuldade deambular devido à dor na articulação coxofemoral esquerda, com aumento do uso de tramadol chegando a 100 mg de 6 em 6 horas e 2 comprimidos. Foi proposto o uso do adesivo de lidocaína. Caso 3: Paciente de 64 anos com marcha claudicante foi avaliado pela fisioterapia, que constatou a NAV em cabeça do fêmur do lado esquerdo, portanto foi proposto o início da hidroxiureia, suspendendo o uso de anti-inflamatório não hormonal, devido a proteinúria, com comprometimento da marcha, obrigando-o a usar muletas. Com aumento significativo do uso de codeína, chegando a 60 mg de 6 em 6 horas e dipirona 1 gr. de 4 em 4 horas, foi proposto o uso do adesivo de lidocaína. Em cinco de março de 2020 o paciente foi submetido à cirurgia da NAV. **Metodologia:** Foram selecionados três pacientes com Doença Falciforme (DF) que frequentam o ambulatório do Hemorio, com necrose asséptica da cabeça do fêmur com comprovação radiológica e com muita dor e limitação do movimento desta articulação: duas mulheres, sendo uma com 19 anos, e um homem com 64 anos. Foram entregues aos pacientes uma caixa do path de lidocaína e um formulário no qual os pacientes deveriam sinalizar o uso da analgesia oral durante as 12 horas de uso do adesivo, além de escalas analógicas (EAD) para indicar a intensidade da dor durante este período. A análise estatística foi feita em relação à qualidade da dor analisada pelo número descrito nas EAD e o somatório dos analgésicos utilizados durante as 12 horas do uso do path. Os pacientes utilizaram o path de lidocaína durante 12 horas do dia, no período de 10

dias. No momento da colocação do adesivo a dor estava sempre forte, com EADS-10 refletindo na dificuldade de deambular e de realizar as suas tarefas diárias, entretanto 4 horas após o uso do path a dor melhorou em quase 70% nos pacientes descritos, chegando à dor de zero a três depois de 8 horas do uso. Houve uma redução da quantidade de analgésicos em todos os pacientes do estudo, chegando a alguns casos a somente 1 comprimido de dipirona por dia. **Conclusão:** O adesivo de lidocaína demonstrou uma boa potência analgésica, diminuindo a quantidade de ingestão de analgésicos orais, e com a diminuição da dor houve melhora da limitação do movimento da articulação envolvida.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.158>

STANDARDIZATION OF THE MEASUREMENT AND IMAGING OF BLOOD PERFUSION OF THE SKIN MICROCIRCULATION IN TOWNES SICKLE CELL DISEASE MICE, USING THE LASER SPECKLE CONTRAST IMAGING TECHNIQUE

LFS Gushiken, EMFG Azevedo, PL Brito, FC Leonardo, FF Costa, N Conran

Vascular Inflammation Laboratory, Centro de Hematologia e Hemoterapia (Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, Brazil

Sickle cell disease (SCD) is caused by the production of abnormal hemoglobin S, whose polymerization (induced by deoxygenation) results in sickling of erythrocytes and numerous pathophysiological consequences, including painful vaso-occlusive episodes. At present, there are few non-invasive methods to detect the occurrence of vaso-occlusion (VO) in the microcirculation of pre-clinical experimental models. One alternative may be the use of laser speckle contrast imaging (LSCI) to detect changes in the microcirculation pattern of the skin. For this method, an infrared laser is positioned over a region of skin and the backscattered light can be quantified to determine the blood perfusion. Therefore, the first aim of this study was to standardize a novel non-invasive technique and the best region to quantify and compare skin perfusion in mice with SCD. Secondly, we aimed to look at the effect of administering a known vaso-occlusive stimulus (tumor necrosis factor- α ; TNF- α) on skin perfusion in the Townes mice. For this, male Townes mice, aged 20 weeks and weighing ± 25 g were used for determining total and regional skin microcirculation using the PeriCam PSI HR system. Mice were randomly distributed into 2 groups, according to stimuli: Saline (200 μ L, i.p., n = 5) or TNF- α (0.5 μ g in 200 μ L, i.p., n = 5). At 3 hours post saline or TNF- α administration, the animals were anesthetized, the trichotomy of the abdominal and pelvic region was performed and animals were submitted to LSCI of the abdomen/pelvis (arbitrary units). Five different areas of skin were analyzed to standardize the best region to detect the occurrence of VO: upper abdomen (Region 1); lower abdomen (Region 2); central region of pelvis (Region 3); pelvis/hind limb (Region 4); abdomen + pelvis (Region 5). The data from the respective regions were submitted to unpaired t test

(GraphPad Prism 8 software). All animal procedures were carried out with approval of the local Commission for Ethics in Animal Experimentation (University of Campinas; protocols 5790-1/6078-1). Different areas of the ventral region of mice were chosen for the analysis due to variations in vascularity and skin thickness when compared to the dorsum. Analyses of the entire images (total shaved area) of the mice demonstrated a significant reduction in the perfusion of the skin microvasculature after TNF- α (88 ± 5 units) administration, when compared with saline-treated mice (110 ± 15 units) ($p < 0.035$). The comparison of each region in the Saline- or TNF- α -treated mice suggested that Region 5 (abdomen and pelvis) was the only region that demonstrated decreased blood perfusion (Saline: 128 ± 8 units, TNF- α : 104 ± 5 units, $p < 0.0335$); the other regions presented reduced blood perfusion, but there was no statistical significance. Results suggest that the total area of the abdomen and pelvis is the best region to detect the variation in blood perfusion in the skin microvasculature using the LSCI technique in the Townes SCD mice model. Furthermore, the administration of a potent inflammatory molecule, known to induce vaso-occlusive-like processes in SCD mice, significantly decreased skin perfusion, confirming this method as suitable for analyzing and visualizing microcirculatory skin vaso-occlusion.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.159>

INTRAVASCULAR HEMOLYSIS ACCELERATES NEOVASCULARIZATION AND ANGIOGENIC PROCESSES IN VIVO THAT ARE AMELIORATED BY HYDROXYUREA ADMINISTRATION

EMFG Azevedo, PL Brito, LFS Gushiken,
H Chweih, FC Leonardo, FF Costa, N Conran

Centro de Hematologia e Hemoterapia
(Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas
(UNICAMP), Campinas, Brazil

Several diseases and pathological events incur intravascular hemolysis (IVH), a pathophysiological mechanism characterized by the destruction of red blood cells and the release of hemoglobin (Hb) and heme into the circulation. Hemolytic diseases, such as sickle cell disease (SCD), result in chronic inflammation and vascular damage due to the accumulation of plasma Hb and heme, which overload the homeostatic defense system. Hemolytic disorders are often associated with dysregulated angiogenic processes, contributing to complications that include proliferative retinopathy, pulmonary hypertension, leg ulcers and neovascularization of ischemic tissues. However, the role of hemolytic events in generating angiogenic factors and mechanisms is unclear. Therefore, the aim of this study was to investigate the effects of hemolysis on neovascularization and angiogenic parameters in an *in vivo* experimental model of IVH. C57BL/6J mice were subjected to chronic IVH, induced by the administration of low doses of phenylhydrazine (LDPHZ; 10 mg/kg.day i.p twice a week) for 4 weeks, while control mice (CON) received saline at the same frequency and during the same experimental period. Blood samples were collected 48 hours and plasma separated after

the last induction. Matrigel® plugs pre-inoculated with 50 μ L plasma from mice subjected to hemolysis, or not, were injected subcutaneously in mice for evaluation of neovascularization. Chronic IVH significantly increased plasma vascular endothelial growth factor (VEGF) levels ($p = 0.04$; $n = 5$) and liver VEGF expression ($p = 0.02$; $n = 4$) compared to saline mice. No significant differences were found in other angiogenic factors evaluated. Furthermore, factors present in the plasma of mice subjected to chronic IVH stimulated neovascularization and accelerated the formation of new vessels, as demonstrated by a significant increase in Hb levels quantified in the plug ($p = 0.04$; $n = 5$), compared to control plugs. Concurrently with hemolysis induction, an experimental group received treatment with hydroxyurea (LDPHZ+HU; 50 mg/kg.day i.p. five times a week) during the 4 weeks. LDPHZ+HU mice presented a trend towards increased VEGF protein expression in the liver ($p = 0.06$; $n = 4$) and the plasma factors of these HU treated mice reduced (although not significantly) Matrigel-plug neovascularization, when compared to neovascularization induced by LDPHZ plasma ($p = 0.06$; $n = 5$). An *in vivo* wound healing assay was also performed on the dorsal skin of mice subjected to IVH and treated or not with HU ($n = 2$). Preliminary results showed that wound healing was slower in the LDPHZ group when compared to the CON group, while treatment with HU improved the wound-healing process. Therefore, this study provides important perspectives for understanding the angiogenic mechanisms associated with IVH and may contribute to the development of therapies aimed at modulating neovascularization and minimizing complications associated with dysregulated angiogenic processes in patients with clinical complications of hemolytic diseases. **Funding:** FAPESP.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.160>

APLICAÇÃO DO GEL DE ARNICA DURANTE A REALIZAÇÃO DO ULTRASSOM, PARA REDUÇÃO DA DOR AGUDA E LOCALIZADA NA DOENÇA FALCIFORME: UM ESTUDO PROSPECTIVO

AMM Queiroz, LA Filho, SR Costa

Instituto Estadual de Hematologia Arthur de
Siqueira Cavalcanti (Hemorio), Rio de Janeiro, RJ,
Brasil

Introdução: O ultrassom é um método que tem a vantagem de não requerer ingestão ou injeção de medicamentos. O alívio da dor ocorre exclusivamente em consequência dos estímulos ultrassônicos aplicados sobre a pele, à utilização do gel de arnica será um somatório neste efeito analgésico, será feita uma única aplicação durante a dor aguda, com duração de 10 minutos. Quando o ultrassom penetra no corpo, o efeito das vibrações move todas as partículas internas e estimula a reabsorção do líquido inflamatório, no momento da crise vaso oclusiva existe um processo inflamatório na membrana do endotélio vascular. A ultrassonografia transmite energia ao tecido que atravessa produzindo calor. Outro efeito é o aumento da permeabilidade da membrana celular que

permite a entrada de nutrientes e a eliminação de resíduos, a presença do gel de arnica irá aumentar a atividade anti-inflamatória (5). **Objetivo geral:** Reduzir a dor aguda localizada na crise vaso oclusiva, na doença falciforme, com a realização do ultrassom com gel de arnica. **Metodologia:** Os pacientes foram abordados no SPA em crise vaso oclusiva, aguda, localizada, em uma única região; que podia ser um membro, uma articulação ou uma das regiões da coluna, cervical, dorsal, lombar e sacral, sendo encaminhados ao setor de Fisioterapia. O estudo ocorreu de dezembro de 2018 a fevereiro de 2020. **Intervenção:** Aplicação do ultrassom foi feita por fisioterapeuta na sala da Fisioterapia do ambulatório. O gel de arnica será realizado em uma farmácia de manipulação fora do Hospital com certificado ISO, na proporção de 10% (tintura de arnica). Antes do início da realização do ultrassom há a necessidade da colocação do gel, no nosso grupo controle será colocado o gel que normalmente é utilizado e será feita a diluição, com o gel que normalmente é utilizado, na proporção de 2 partes de arnica para 1 parte de gel. O ultrassom será utilizado de modo contínuo 1 MHz com a intensidade de 1 W/cm² durante 5 minutos. No final dos 5 minutos o paciente vai receber Escalas Analógicas de Dor (Anexo 1), aonde vão assinalar a intensidade da dor depois de 30 min, e 4 horas. O paciente entregará este formulário preenchido no SPA, antes da alta hospitalar, e o mesmo será submetido a uma análise estatística quantitativa. **Resultados:** Observa-se que os pacientes que realizaram o ultrassom com gel de arnica obtiveram uma eficiência maior para melhora da dor, em menor tempo, isto é fundamental em um Hospital que existe um problema logístico, da falta de leitos para internação imediata. Foram analisados 20 pacientes em cada grupo: 10 que utilizaram gel de arnica e 10 pacientes que não utilizaram. Em um mês em torno de 30 pacientes são abordados com dor localizada na Emergência, sem evoluir para crise algica o que acontece na maioria das vezes, uma população de 20 pacientes dá um retrato inicial de 66%. **Conclusão:** O gel de arnica demonstrou uma eficiência para o tratamento da dor localizada diminuindo o tempo de permanência do paciente na Emergência e do seu custo hospitalar. O tratamento da dor aguda é um desafio para nós profissionais da saúde e a abordagem multidisciplinar é o grande caminho para uma maior eficiência, neste estudo, o médico e o fisioterapeuta agem num exercício interdisciplinar melhorando a dor em um menor tempo, o que acarreta uma melhoria da qualidade de vida do paciente.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.161>

ANÁLISE DE BIOMARCADORES HEMATOLÓGICOS PARA FINS DE DECISÃO CLÍNICA DE PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME NO AMAZONAS

NCT Belezia ^{a,b}, EC Cardoso ^{b,c}, AL Silv-Junior ^{b,c},
HGF Carneiro ^b, LS Oliveira ^{b,c}, S Dias ^{a,b},
MPSS Carvalho ^b, AG Costa ^{b,c}, EV Paula ^d,
A Malheiro ^{a,b,c}

^a Universidade do Estado do Amazonas (UEA),
Manaus, AM, Brasil

^b Fundação Hospitalar de Hematologia e
Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM), Manaus,
AM, Brasil

^c Universidade Federal do Amazonas (UFAM),
Manaus, AM, Brasil

^d Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP),
Campinas, SP, Brasil

Introdução: A anemia falciforme é uma doença genética que ocorre devido a substituição do ácido glutâmico pela valina, o que gera o aparecimento da hemoglobina S. Em situações de hipóxia, eritrócitos com a mutação sofrem uma mudança estrutural, que gera fragilidade membranar e consequentemente hemólise, expondo o conteúdo intracelular para o plasma e culminando em uma intensa ativação do sistema imune em condições de crise vaso-oclusiva (CVO). **Objetivo:** Analisar o perfil de biomarcadores hematológicos em pacientes com anemia falciforme atendidos no Hemocentro do Amazonas. **Materiais e métodos:** Foram incluídos 45 pacientes em estado estacionário (StSt) e 16 pacientes em crise vaso-oclusiva (CVO). Foram coletadas amostras de sangue periférico em tubo de EDTA para análise do hemograma pelo equipamento ADVIA 2120i. Os dados foram tabulados em planilhas do Microsoft Excel e utilizados para posterior análise. A comparação dos dados foi feita com o teste de Mann-Whitney e a correlação pelo teste de Spearman no software GraphPad Prism v.9.0, com intervalo de confiança de 95% e p significativo quando $p < 0.05$. Para a pesquisa de biomarcadores empregou-se os valores acima do percentil 50 para identificar os alto produtores e construção dos gráficos. **Resultados:** O grupo dos pacientes em crise vaso-oclusiva foram marcados por menor hematócrito ($p = 0,006$), maior contagem de leucócitos totais ($p = 0,02$) e maior valor absoluto de neutrófilos ($p = 0,003$). Observamos várias correlações positivas nos pacientes em StSt, enquanto durante a crise, a quantidade de correlações significativas entre as células e parâmetros foi reduzida. Na pesquisa de biomarcadores, observamos que pacientes em CVO são alto produtores de neutrófilos, linfócitos e monócitos, bem como de hemoglobina. **Discussão:** O perfil imunológico guiado pela contagem de leucócitos tem sido muito empregado na rotina clínica, entretanto, nossos resultados demonstraram que na condição StSt, há uma maior confiança na representação dos dados, em comparação da crise, além de uma melhor dinâmica entre os parâmetros. Já na CVO, embora seja marcada por intensa produção de mediadores inflamatórios, e consequente maior participação da imunidade inata, observamos que a hemoglobina acaba também por atuar como um bom marcador de decisão clínica. Fisiologicamente, muitos dos mediadores são recrutados para sítios ativos e, portanto, podem acabar reduzidos no sangue periférico durante a crise, o que poderia justificar a imunomodulação desregulada em quadros de crise, e estímulo inflamatório. **Conclusão:** Para fins de acompanhamento clínico, observamos que os leucócitos podem ser empregados em momentos de crise do paciente, no entanto possui pouca interferência nos parâmetros gerais. Mais estudos são necessários para comparar exames de melhor acessibilidade e de baixo custo para determinar melhores prognósticos clínicos dentro dos pacientes com anemia falciforme.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.162>

PIEZO1 ACTIVATION INCREASES NEUTROPHIL ADHESIVE PROPERTIES IN SICKLE CELL ANEMIA

FC Leonardo^a, PL Brito^a, S Egée^b, E Nader^c, P Connes^c, STO Saad^a, FF Costa^a, N Conran^a

^a Centro de Hematologia e Hemoterapia (Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, Brazil

^b Sorbonne Université, CNRS, UMR 8227 LBI2M, Station Biologique de Roscoff SBR, Roscoff, France

^c Laboratory LIBM EA7424, Vascular Biology and Red Blood Cell team, University of Lyon, France

Sickle cell anemia (SCA) is an inherited disorder caused by a mutation in the gene encoding β -globin. This mutation brings about alterations in the hemoglobin molecule, resulting in abnormal red blood cell (RBC) properties, shape, and subsequent destruction in the circulation, leading to anemia and various complications. Genetic mutations that increase the activation of Piezo1, a mechanosensitive protein involved in calcium influx and Gardos channel activation, have been shown to be responsible for hereditary xerocytosis, a disorder in which RBCs are severely dehydrated. We recently showed that Piezo1 plays a role in some of the RBC properties that contribute to SCA vaso-occlusion, indicating that Piezo1 may represent a potential therapeutic target molecule for this disease (Nader et al.; PMID: 37011913). The aim of the current study was to explore the role of Piezo1 in neutrophil adhesive properties in SCA. This investigation was conducted collaboratively between Lyon and UNICAMP (Fapesp grant 2020/06133-6). Neutrophils were isolated from the peripheral blood of healthy control individuals (HbAA; N=7) and individuals with SCA (HbSS; N=7), by density separation. Neutrophils were incubated with Yoda1 (0.1-10 μ M), a Piezo1 channel agonist that does not require mechanical activation, or DMSO vehicle, for 30 min (37°C), and then perfused over fibronectin-coated microchannels (400 μ m-wide) using the Venaflux microfluidic platform, under 0.5 dyn/cm² shear stress, 37°C, 3 min for monitoring adhesion. Flow cytometry analysis was performed with fluorescent antibodies to detect activated CD11a (LFA-1 integrin subunit) and CD11b (Mac-1 integrin subunit) epitopes. Yoda1-treated neutrophils (0.1-10 μ M) were co-incubated with antibodies that bind to either the activated epitopes of CD11a or CD11b when in their activated states (MEM-83 antibody/anti-mouse IgG-FITC, and CBRM1/5-PE; Invitrogen), and cells were analyzed by flow cytometry. Interestingly, in the microfluidic adhesion assays we found that incubation of SCA neutrophils, but not neutrophils from control individuals, with 1 μ M Yoda1 significantly increased the adhesion of the cells to fibronectin ligand ($p=0.001$). Yoda1-induced adhesion of the SCA neutrophils was not associated with any increase in the activation of either the MAC-1 or LFA-1 integrin subunits, as demonstrated by flow cytometry assays ($p > 0.05$). These results suggest that Piezo1 may influence the adhesive properties of neutrophils in SCA, implying that changes in flow and shear stress could also modulate this mechanosensor on neutrophils. This study highlights the significance of Piezo1 in the pathophysiology of

SCA and could offer new insights for therapeutic approaches for treating this condition.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.163>

EFEITOS DO TRATAMENTO COM CANNABIS MEDICINAL SOBRE O SISTEMA IMUNE E RESPOSTA INFLAMATÓRIA EM DOENÇA FALCIFORME: RELATO DE CASO

BD Benites, AS Santos, LBO Souza, AB Zangirolami, NG Amôr, I Santos, STO Saad, JPG Sicoli

Centro de Hematologia e Hemoterapia (Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

Objetivos: O sistema endocanabinoide consiste em uma complexa rede de sinalização celular primariamente responsável por manutenção da homeostase e regulação de processos fisiológicos e, por isso, tem sido alvo de interesse pelo potencial terapêutico em diversas condições patológicas. Um de seus receptores, CB2, é preferencialmente expresso nos tecidos periféricos, tendo sido demonstrado em todas as populações de leucócitos humanos. Portanto, o objetivo deste trabalho foi avaliar o efeito do tratamento com Cannabis medicinal sobre as subpopulações de leucócitos em paciente portadora de Doença Falciforme (DF). **Material e métodos:** Os dados clínicos e sociodemográficos foram compilados através de análise retrospectiva de prontuário médico, e a avaliação de subtipos de leucócitos foi realizada por citometria de fluxo. Para isso, 4 mL de sangue periférico foram coletados em tubo EDTA antes do início do tratamento e após 15 e 21 dias de tratamento. A imunofenotipagem foi realizada nos 3 períodos utilizando-se anticorpos monoclonais conjugados à fluorescência: CD3, CD4, CD8, CD14, CD16, CD19, CD25, CD45, CD56, CD66b, CD68, CD80, CD163, FoxP3, HLA-DR, IFN- γ , IL-4, IL-10, Granzima e Perforina. As amostras foram adquiridas no citômetro de fluxo CytoFLEX - Beckman Coulter e analisadas no FlowJoTM. **Resultados:** Paciente do sexo feminino, 42 anos, em seguimento por S β -talassemia zero, tendo como importante complicação da doença múltiplos microinfartos ósseos em coluna lombar levando a quadro de dor crônica incapacitante. Em uso de Hidroxiureia (20 mg/kg/dia), Gabapentina 1200 mg/dia, com necessidade de doses diárias de Dipirona e Tramal; faz seguimento com fisioterapia tendo sido avaliada por ortopedista sem indicação cirúrgica. Diante do quadro de dor crônica refratária, iniciado tratamento complementar com Cannabis Medicinal: 25 mg de canabidiol, divididos em duas doses diárias (óleo sublingual 50 mg/mL, 0,25 mL 2x ao dia), mais 5 mg de THC (óleo sublingual 50 mg/mL, 0,05 mL 2x ao dia). Após 21 dias de tratamento, além da importante melhora no quadro de dor, a avaliação das subpopulações leucocitárias por citometria de fluxo evidenciou: i) aumento da porcentagem de linfócitos T CD4+ e diminuição de T CD8+, ii) aumento da porcentagem de Tregs FoxP3+, iii) diminuição no conteúdo de granzima em linfócitos T CD8+, iv) diminuição progressiva na porcentagem de neutrófilos e v) polarização

macrofágica com tendência ao fenótipo M2. **Discussão:** O tratamento com cannabis medicinal neste caso levou a importantes alterações quantitativas nos elementos do sistema imune, sugerindo uma importante mudança para um perfil anti-inflamatório (supressão de neutrófilos e aumento no número de Tregs FoxP3+) e de reparo tecidual (com menor produção de granzima, aumento da relação CD4/CD8 e polarização macrofágica M2). O perfil observado antes do uso da medicação era característico das DF e foi parcialmente revertido com apenas poucos dias de tratamento. **Conclusão:** Estes resultados sugerem a modulação de algumas subpopulações de leucócitos com o uso de Cannabis Medicinal em paciente com Doença Falciforme, revertendo o ambiente inflamatório característico desse grupo de doenças e evidenciando um potencial terapêutico que deve ser analisado em maior profundidade em ensaios clínicos.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.164>

LABYRINTHINE HEMORRHAGE AS THE CAUSE OF SUDDEN HEARING LOSS IN A PATIENT WITH HEMOGLOBIN SC DISEASE

RBE Nogueira, FAR Specian, KT Maio,
LM Sukanuma, FM Nogueira, ACA Cardoso,
GHH Fonseca, V Rocha, SFM Gualandro

Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, Brazil

Objective: To report a case of a patient with Hemoglobin SC disease who presented with spontaneous labyrinthine hemorrhage. **Materials and methods:** Data obtained through the review of clinical records. **Results:** A 27-year-old man with a diagnosis of Hemoglobin SC disease, with no transfusion history, and under erratic treatment with phlebotomy for 9 years, seldom achieving the hemoglobin target of less than 11 g/dL, reported sudden oscillopsia, nausea, vomiting, mild hearing loss, and tinnitus in the left ear, with a worsening evolution over three days. He received flunarizine and meclizine for 10 days in another healthcare service, with no improvement, and came to our service for further evaluation. As background history, the patient had bilateral grade IV proliferative retinopathy since 2012, treated with photocoagulation, and had previously experienced sudden hearing loss in the right ear in 2010, accompanied by prolonged vertigo, constant tinnitus and permanent deafness in that ear since then. During the investigation of the new complaint of hypoacusis, the brain and temporal bone magnetic resonance imaging showed filling of labyrinthine structures on the left side with probable hematic content, suggesting labyrinthine hemorrhage, and the audiometry confirmed a new neurosensory loss on the left. At that time, the level of hemoglobin was 13.5 g/dL. The patient was treated with Prednisone and Vitamin A for 1 month. Hydroxyurea and phlebotomy were prescribed, considering the severity of the complications; and vestibular rehabilitation exercises were advised. Audiometry repeated 1 month after the onset of the condition showed mild neurosensory loss in the left ear from 2kHz, stable compared to the

previous study; and anacusis in the right ear. After 1 month, the patient persisted with intermittent sensation of left ear fullness, mild otalgia, and occasional oscillopsia. **Discussion:** Sensorineural otological disorders in patients with Hemoglobin SC disease have been described in only a few studies, with a reported prevalence ranging from 9.7 to 29%. Labyrinthine hemorrhage is a cause of sensorineural hearing loss that has been associated with proliferative retinopathy; appears to be more frequent in Hemoglobin SC disease than in other types of sickle cell disease; and has a pathophysiology that possibly involves altered capillary hemodynamics, vaso-occlusion, and reperfusion injury in the labyrinthine vessels. In this particular case, such manifestation had a significant impact due to the pre-existing contralateral deafness. Hyperviscosity is an important cause of proliferative retinopathy and it is probably also implicated in the sensorineural disorders. **Conclusion:** The early identification of labyrinthine hemorrhage as the cause of sudden hearing loss in patients with Hemoglobin SC disease is essential for the appropriate management of this clinical condition, aiming to minimize sequelae. Considering the importance of hyperviscosity in patients with Hemoglobin SC disease, the early institution of phlebotomy in those with higher levels of hemoglobin is crucial.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.165>

MODULAÇÃO DO SISTEMA ENDOCANABINÓIDE NAS DOENÇAS FALCIFORMES: REVISÃO NARRATIVA DOS POTENCIAIS TERAPÊUTICOS DA CANNABIS MEDICINAL PARA AS COMPLICAÇÕES CRÔNICAS DA DOENÇA

LBO Souza, JPG Sicoli, BD Benites

Centro de Hematologia e Hemoterapia
(Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas
(UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

Objetivos: O sistema endocanabinóide atua fundamentalmente como regulador da homeostase e no controle de inúmeras funções orgânicas. Seus diversos componentes são expressos em virtualmente todos os tecidos do corpo humano e a modulação de sua ação através do uso medicinal da Cannabis tem sido explorada em uma grande variedade de situações clínicas. Considerando o caráter multissistêmico das Doenças Falciformes (DF), o objetivo deste trabalho foi compilar o atual conhecimento científico acerca da expressão e ação dos diversos componentes do sistema endocanabinóide e seu inter cruzamento com a fisiopatologia das complicações crônicas da doença, visando trazer hipóteses sobre seu potencial terapêutico em cada uma delas. **Material e métodos:** Revisão narrativa da literatura, realizada na base de dados MEDLINE/Pubmed, utilizando termos: “Sickle Cell Disease”, “Hemolysis”, “Vaso Occlusive Crisis”, “Chronic Pain”, “Neuropathic Pain”, “Endocannabinoid System”, “CB1”, “CB2”, “Anandamide”, “2-AG”, “Cannabis”, “Medical Cannabis”, “THC”, “CBD”, “Hemopressin”. Foram avaliados artigos

publicados até julho de 2023, além da lista de referências dos artigos selecionados, sendo então incorporadas as publicações de interesse dos pesquisadores. No caso de mais de uma fonte para o mesmo tópico, foram priorizadas as meta-análises ou estudos randomizados mais recentes. **Resultados:** Foram selecionados para avaliação 75 artigos publicados entre 2002 e 2023, que incluíram 18 artigos já trazendo resultados de análises específicas do uso da Cannabis e seu impacto no tratamento das DF (relatos de casos, estudos populacionais ou ensaios clínicos). Há evidências incipientes de benefício terapêutico no uso tópico para cicatrização de úlceras de membros, mas com resultados conflitantes quanto a sua eficácia no controle da dor e diminuição na necessidade de opioides, além de associação com maior número de crises e hospitalizações quando ocorre uso não certificado ou sem supervisão médica. Considerando os resultados relatados para outras condições clínicas onde a cannabis medicinal foi melhor estudada, pode haver potenciais benefícios quanto ao retardamento da lesão cerebral e déficit cognitivo, mitigação dos quadros de dor crônica neuropática e dependência de opioides, além do controle de sintomas neuropsiquiátricos que são frequentes complicadores nesse grupo de doenças. **Discussão:** O manejo das complicações das Doenças Falciformes é um grande desafio médico, principalmente em relação a repercussões crônicas, como dor refratária, dependência de opioides, úlceras de pernas e distúrbios neuropsiquiátricos. Diante da escassez de possibilidades no atual arsenal terapêutico da doença, o uso de medicações à base de cannabis pode ser uma estratégia promissora. **Conclusão:** Considerando a complexa fisiopatologia das DF e a ampla distribuição orgânica dos elementos do sistema endocanabinoide, esta revisão traz especulações sobre suas várias potenciais aplicações, mas é urgente que mais estudos clínicos sejam desenvolvidos para resolução de questões quanto a segurança e eficácia do seu uso nesse grupo de doenças.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.166>

MICRORNAS EM HEMOGLOBINOPATIAS: UMA REVISÃO

DD Silva^a, DP Malerba^b, ABBD Santos^b,
CR Bonin-Domingos^b, CM Ayo^a

^a Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto
(FAMERP), São José do Rio Preto, SP, Brasil

^b Departamento de Ciências Biológicas, Instituto de
Biociências, Letras e Ciências Exatas (IBILCE),
Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita
Filho (UNESP), São José do Rio Preto, SP, Brasil

Introdução: Os microRNAs (miRNAs) são pequenos RNAs não codificantes que atuam na expressão gênica interferindo na degradação do mRNA resultando em alterações nos processos pós-traducionais, sendo que vários miRNAs podem se ligar a um único gene. Hemoglobinopatias são alterações estruturais, funcionais ou produtivas das cadeias globínicas, representadas pela doença falciforme (DF), talassemias e outras

hemoglobinopatias e, a reativação da HbF é uma medida mitigadora das complicações das doenças. Revisamos a importância dos miRNAs na expressão gênica e o seu potencial uso como alternativas terapêuticas em hemoglobinopatias. **Materiais e métodos:** Uma revisão de literatura foi realizada por meio da busca na base de dados PUBMED, seguindo os critérios de inclusão: trabalhos com acesso integral em português ou inglês, de 2010 a 2023, com os descritores: miRNA “AND” *gene expression*. “AND” *hemoglobinopathies*. **Resultados:** Dos 122 trabalhos encontrados, 95 foram excluídos após análise seguindo os critérios de inclusão. Os 28 artigos selecionados relataram o potencial de interferência dos miRNAs em hemoglobinopatias, sendo: 6 sobre doença falciforme; 20 sobre talassemias e 2 sobre ambas as condições clínicas. Os trabalhos discutiram a respeito de 33 diferentes miRNAs. **Discussão:** Estudos com miRNAs indicam seu potencial como biomarcadores de doenças do sistema sanguíneo e como um mecanismo regulador extra em células-tronco hematopoéticas. O entendimento do papel do miRNA nas etapas de produção da HbF, leva a criação de mecanismos para o controle da expressão gênica da globina. A β^+ -talassemia e β^0 -talassemia/HbE são resultantes de alterações no gene HBB, com ou sem dependência de transfusão. Nesse contexto, o miR-17/92, miR-19b-3p, miR-326 e o miR-125b, contribuem na elevação ou na inibição da expressão das globinas e na expressão irregular de Hb, além de serem relacionadas com a gravidade da anemia e hemólise em indivíduos com a doença. Indivíduos com beta talassemia maior, apresentaram uma expressão desregulada do miR-144, relacionado ao estresse oxidativo, eritropoiese e apoptose. Em anemia falciforme (AF) o miR-2355-5p, miR-30a, o miR-210 podem atuar na produção de HbF por meio da regulação do HBG com efeitos supressores nos fatores de transcrição. MiRNAs circulantes funcionam como marcadores de bom prognóstico na úlcera de perna, com efeito protetor. A fim de se desenvolver uma terapia para AF, discute-se o uso de miRNAs, como o miR-29B, que tem como alvo os genes reguladores de HBG, para que possa ser utilizado para induzir HbF. Ainda a respeito da AF, estudos relacionam a baixa expressão de alguns miRNAs com a maior gravidade da doença. SNPs na região 3' não traduzida (3'-UTR) da β -globina contribuem na interação de miRNA, o que pode afetar a expressão gênica culminando em alterações fenotípicas. **Conclusão:** Os miRNAs constituem uma vertente nas análises de expressão gênica devido ao seu potencial de interferência nos processos regulatórios e a possibilidade de serem usados como biomarcadores. Há uma lacuna em relação às suas implicações nas α -talassemias. Apesar dos miRNAs serem estáveis sobre condições adversas e representarem um meio não invasivo, devido a sua facilidade de obtenção por meio de soro e plasma, os métodos de investigação apresentam custo elevado. Portanto, também deve-se estudar meios para baratear o seu estudo para que possam contribuir no prognóstico de hemoglobinopatias e no planejamento terapêutico.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.167>

WARM AUTOIMMUNE HEMOLYTIC ANEMIA ASSOCIATED WITH EPSTEIN BARR VIRUS INFECTION

JPV Junior, ACP Silva, HRD Passos,
JOR Cassiano, P Vicari, VLP Figueiredo

Serviço de Hematologia, Hospital do Servidor Público do Estado de São Paulo (HSPE), Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (IAMSPE), São Paulo, Brazil

Introduction: Autoimmune hemolytic anemia (AIHA) is a disease mediated by autoantibodies, with or without complement involvement. The clinical presentation varies from mild forms with compensated hemolysis to severe forms with life-threatening risk. Warm AIHA occurs in 60-70% of cases, while cold forms occur in 20-25%. Epstein Barr Virus (EBV) has a well-established connection with cold AIHA, but it is not clear how EBV induces warm antibodies agglutination. **Objective:** To report a rare case of warm AIHA associated with EBV. **Methodology:** Descriptive study of a single case conducted through data collection recorded in the hospital's operational system. **Results:** A 54-year-old female patient was admitted to the Emergency room with weakness, lethargy, dyspnea, abdominal pain, painful ulcerative lesions of the oral mucosa, splenomegaly, cervical and retroperitoneal lymphadenopathy, that started one month before admission. Initial laboratory tests revealed hemoglobin 5.4 g/dL, hematocrit 15.5%, mean corpuscular volume 94fL, mean corpuscular hemoglobin 32.7pg, red cell distribution width 20.9%, leukocytes 11,400/mm³ (neutrophils 4275; lymphocytes 5905); platelets 158,000/mm³, C-reactive protein 22.7 mg/dL, creatinine 2.47 mg/dL (baseline 0.78), with no liver abnormalities. Further investigations revealed positive direct antiglobulin test 4 + with high titles of IgG, slightly elevated lactate dehydrogenase, consumed haptoglobin and increased reticulocytes. Rheumatological causes were ruled out, cryoglobulins were negative, but positive IgM for EBV was identified. A diagnosis of severe AIHA associated with EBV was established. Initially treated with methylprednisolone 1 g/day for 3 days, and prednisone 1 mg/kg/day for the following 7 days. Due to hematimetric decline and the risk of clinical deterioration, the patient received 1 g/kg/day Immunoglobulin with good clinical and laboratory evolution. The patient was discharged and followed up as an outpatient, with complete weaning of corticosteroid therapy, complete improvement of the blood count and negative tests for hemolysis. **Discussion:** Secondary warm AIHA, as presented in this case, is strongly associated with chronic conditions such as rheumatological disorders, immunodeficiencies, chronic lymphocytic leukemia, non-Hodgkin lymphoma, and solid tumors; medications, antibiotics, chemotherapeutic agents and infections, mainly viral. The reported case demonstrated warm autoantibodies probably due to EBV infection, which is rarely described. Other causes of AIHA were excluded after extensive etiological investigation, leading us to conclude that the probable etiology of warm AIHA in this case was due to EBV infection, which is poorly described in the literature. **Conclusion:** We presented a rare case of severe AIHA, mediated by warm antibodies in association with EBV infection. There was a

worsening of laboratory results during conventional management with corticosteroid therapy, but with good evolution after treatment with Immunoglobulin, a new pulse therapy and clinical management of EBV infection. To the best of our knowledge, this is the third case of warm AIHA associated to EBV described. Due to the low frequency of this association, the physiopathological mechanisms of warm antibodies agglutination caused by EBV are still not clarified in the literature.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.168>

ANEMIA HEMOLÍTICA INDUZIDA POR ALECTINIB – UM RELATO DE CASO

LFE Santana^a, LBD Santos^a, LV Oliveira^a,
NA Leite^a, LG Siqueira^b, RML Borges^a

^a Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES), Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA, Brasil

^b Hospital Regional de Juazeiro, Juazeiro, BA, Brasil

Introdução/Objetivos: Anemia hemolítica induzida por drogas é uma causa rara de anemia associada a um amplo espectro de medicamentos, dos quais se destacam antimicrobianos. Neste relato descrevemos um caso de anemia hemolítica associada ao uso de Alectinib - inibidor de quinase de linfoma anaplásico (ALK) de segunda geração. **Materiais e métodos:** trata-se de um relato de caso acerca de rara etiologia de anemia hemolítica. Para este fim, os termos contidos na Declaração de Helsinque foram respeitados. **Resultados:** K.A.S.C, sexo feminino, 30 anos de idade, portadora de adenocarcinoma de pulmão com metástase cerebral e de Doença de Graves. Faz uso de Alectinib (600 mg 12/12horas) há 2 anos e 3 meses e Tapazol 5 mg/dia. Encaminhada ao hematologista devido anemia com aumento dos níveis séricos de desidrogenase láctica. Ao exame físico: regular estado geral, corada, afebril, sem visceromegalias, traube livre. Exames laboratoriais (03/07/2023): Hb: 10,5; VCM 89; RDW: 14%; Leucócitos: 6.930; Plaquetas: 296.000; Haptoglobina 136 (36-195); Reticulócitos: 3,5%; Ferritina: 101; ácido fólico > 24; saturação de transferrina: 18% (15-50%); Ferro sérico: 77; Teste da antiglobulina direto: negativo; DHL: 389 (135 – 214); Bilirrubinas totais: 0,74, Bilirrubina indireta: 0,54; Creatinina 0,8; Esfregaço de sangue periférico: observados acantócitos e esferócitos. Considerando importância do inibidor de ALK no presente contexto, definido por conduta expectante no momento. **Discussão:** Alectinib, inibidor de ALK de segunda geração, induz hemólise com alterações morfológicas em eritrócitos, como acantócitos e esferócitos, em todos os casos com exposição prolongada à droga. Até a presente data, não há descrição do mecanismo exato de hemólise induzida pelo alectinib. A presença de anormalidades morfológicas nas hemácias sugere envolvimento do citoesqueleto como potencial mecanismo deflagrador da hemólise. Na maioria dos eventos a hemólise é subclínica, ocorrendo nos primeiros 90 dias de uso do inibidor de ALK. Existem raros casos desta associação relatados na literatura. **Conclusão:** Há um subdiagnóstico desta alteração devido à falta de conhecimento por parte dos médicos sobre

tal efeito adverso. Portanto, monitorização hematológica deve ser realizada de rotina em pacientes que estejam em uso de Alectinib.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.169>

CARDIOVASCULAR BIOMARKERS IN SICKLE CELL DISEASE – CLINICAL AND ECHOCARDIOGRAPHIC CORRELATIONS IN A CROSS-SECTIONAL STUDY WITH 126 PATIENTS

GHH Fonseca^a, DM Gualandro^b, VMC Salemi^b, CRL Andreta^c, RA Hortegal^d, MDT Melo^e, C Strunz^b, VG Rocha^f, SFM Gualandro^f

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

^b Instituto do Coração, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, Brazil

^c Hospital do Coração, São Paulo, Brazil

^d Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, Brazil

^e Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa, Brazil

^f Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, Brazil

Introduction: Cardiac biomarkers can be useful in understanding the systemic and heart manifestations of sickle cell disease (SCD). Biomarkers reflect various aspects of heart disease (remodeling, injury and myocardial strain), with discriminatory potential for non-cardiac complications. **Patients and methods:** SCD patients (SS/Sβ⁰) in steady state, were studied, correlating clinical manifestations and echo parameters (myocardial work - MW and speckle tracking), pre-MSCD severity score (integrating clinical and echo data), and cardiac biomarkers (high-sensitivity troponins – hs-cTn I and T, NT-pro-BNP, ST2s, and galectin-3 - GAL3). Quantitative characteristics were analyzed by Spearman tests, and qualitative characteristics by Mann-Whitney test. Hemolytic Index (HI) was calculated through Principal Component Analysis. Generalized linear Poisson models were generated for hs-cTn, and γ -distribution models were employed for other markers, with final models selected through the Stepwise Backward method. **Results:** We studied 126 patients (mean age 37.2 ± 11.6 years), 42.1% male, and 80.2% SS. 47% were on hydroxy-urea treatment and 30.2% on a chronic transfusion. NT-pro-BNP was elevated in 44% (> 160 ng/mL in 37%), correlated with female gender ($p < 0.001$), severity score ($p = 0.001$), uric acid ($p = 0.017$), HI ($p < 0.001$), Global Work Index (GWI) ($p = 0.003$), left atrial (LA) stiffness ($p = 0.003$), and ventricular mass (VM) ($p = 0.02$). ST2s were elevated in 11% and correlated with male gender ($p > 0.001$), HI ($p > 0.001$), cardiac index ($p = 0.015$), and LA strain reservoir function ($p = 0.034$). GAL3 was elevated in 42.8%, correlated with E/e' ratio ($p = 0.006$), uric acid ($p = 0.005$), and absence of chronic pain ($p = 0.046$). hs-cTn correlated with age (c-TnI $p = 0.004$; c-TnT $p > 0.001$),

HI ($p > 0.001$), diastolic dysfunction ($p > 0.001$), left VM ($p < 0.001$), increased GWI ($p < 0.001$), and reduced MW efficiency ($p < 0.001$). hs-cTn I also correlated with increased LA reservoir function ($p < 0.001$) with reduced conduit function ($p < 0.001$). hs-cTn T correlated with uric acid ($p = 0.001$), and in univariate analysis was also correlated with severity score. The values of both hs-cTn correlated with increased GWI ($p < 0.001$) and reduced MW efficiency ($p < 0.001$). **Discussion:** The biomarkers demonstrated various clinical and pathophysiological aspects of SCD. NT-pro-BNP is a routine marker with correlations similar to literature, except for higher values in females, also observed in non-SCD population. ST2 and GAL3 had limited correlations with echo findings, likely due to their production in extracardiac tissues affected by inflammation/vaso-occlusion. Both were linked to the HI, and the decrease in GAL3 in chronic pain can be attributed to chronic opioid use causing reduced synthesis of it. The elevation of hs-cTn was expected due to the analytical characteristics of high-sensitivity assays, but low in terms of the extent of heart involvement. hs-cTnT was more associated with general severity, like in the general population, where it is associated with overall mortality, while hs-cTnI is more connected to heart disease. MW in SCD is optimized to the maximum with a very low Global Work Wasted, and hs-cTn elevation is associated with reduced MW efficiency, indicating mecano-energetic uncoupling and subtle systolic dysfunction. **Conclusion:** Our study demonstrates that cardiac biomarkers can be used for clinical and pathophysiological evaluation, with NT-pro-BNP confirming its role in clinical stratification. ST2s and GAL3 may reveal new pathophysiological pathways in hemolysis and the interaction of opioids and chronic pain. Troponins are promising as prospective tool and may unveil ischemic damage resulting from myocardial mecano-energetic dissociation.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.170>

JORNADA DO PACIENTE COM TALASSEMIA BETA NO BRASIL: PERCEPÇÕES DO TRATAMENTO

ABM Almeida^a, FCDS Simão^a, NVMM Oliveira^a, CMF Pinto^a, TG Araújo^b, EM Fróes^b

^a Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia (ABRALE), São Paulo, SP, Brasil

^b Associação Brasileira de Talassemia (Abrasta), São Paulo, SP, Brasil

Introdução/Objetivos: A talassemia é um tipo de anemia hereditária que faz parte de um grupo de doenças do sangue chamadas hemoglobinopatias. A jornada do paciente envolve diversas etapas e mapear sua experiência é fundamental para encontrar formas de atuar e discutir melhorias no tratamento e garantir que todos os pacientes sejam atendidos, de forma correta, nos centros de tratamento. Este estudo tem como objetivo analisar as perspectivas e mapear os desafios encontrados durante a jornada do paciente com Talassemia. **Materiais e métodos:** Estudo observacional e descritivo baseado na

aplicação de questionário, auto preenchido por pacientes, através da plataforma Survey Monkey. O formulário foi aplicado, entre janeiro e junho de 2022, em pacientes com Talassemia cadastrados no banco de dados da Associação Brasileira de Talassemia (Abrasta). Os critérios de exclusão foram pacientes com cadastro incompleto ou pacientes que faleceram. As análises descritivas foram realizadas utilizando o software SPSS Statistics e os resultados foram expressos em porcentagem. **Resultados:** Foram incluídos no estudo 101 pacientes com talassemia beta, dos quais 79 possuíam talassemia maior e 22 tinham talassemia intermediária. Parte dos pacientes (44%) tiveram dificuldade para acesso aos medicamentos nos últimos doze meses, sendo falta de medicação (80%), espera até o centro de tratamento fornecer a medicação (16%) e dificuldades relacionadas à pandemia da Covid-19 (16%) as dificuldades mais frequentes. Quase todos (99%) pacientes realizam transfusão de sangue e 41% tiveram dificuldades para realizar o procedimento nos últimos doze meses, sendo a falta de sangue para a transfusão (83%) a maior dificuldade relatada, além de levar mais de uma hora (35%) para chegar ao centro transfusional e morar em outra cidade/estado (16%) as dificuldades mais acentuadas. Poucos pacientes (38%) possuem bomba de infusão de Desferal própria. Entre os pacientes que possuem o equipamento, 79% não realizam a troca há mais de 10 anos. Utilizar a mesma bomba infusora, por tanto tempo, é uma queixa comum dos pacientes (23%) e considerada como um problema por necessitar de manutenção frequentemente. A maioria (70%) dos pacientes estão satisfeitos com a bomba infusora, sendo esse percentual maior no sistema privado (88%) do que no Sistema Único de Saúde (55%). Além disso, muitos pacientes (83%) enfrentam dificuldades cotidianas por causa da Talassemia, nas quais dificuldade em conseguir um emprego (46%), preconceito (22%) e dificuldade em socializar (18%) são as mais frequentes. **Discussão:** A jornada do paciente com talassemia permitiu identificar os diversos desafios enfrentados durante o tratamento da doença. Alguns desafios enfrentados pelos pacientes, tais como acesso aos medicamentos e transfusão de sangue nos últimos doze meses, foram os mais pontuados na pesquisa, além da insatisfação e dos problemas encontrados por utilizar a mesma bomba infusora há muito tempo. **Conclusão:** Diante dos desafios destacados pelos pacientes, é necessário identificar estratégias e elaborar soluções para que, efetivamente, os pacientes com Talassemia realizem o tratamento com a garantia de acesso aos medicamentos e transfusões sanguíneas, bem como a manutenção da bomba infusora que é um dos tratamentos mais populares no Brasil.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.171>

ANÁLISE DO ESTRESSE OXIDATIVO EM INDIVÍDUOS COM ANEMIA FALCIFORME EM USO DE HIDROXICARBAMIDA

DP Malerba^a, DD Silva^b, ABBD Santos^a,
CM Ayo^b, CR Bonin-Domingos^a

^a Departamento de Ciências Biológicas, Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas (IBLCE),

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP), São José do Rio Preto, SP, Brasil

^b Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP), São José do Rio Preto, SP, Brasil

A produção de espécies reativas de oxigênio (ERO) é observada no metabolismo humano naturalmente, e sofre ação de antioxidantes para proteção do organismo e equilíbrio do sistema REDOX. A hemoglobina S (HbS) é menos estável que a Hb A normal, provocando altas concentrações de ERO em indivíduos com anemia falciforme (AF), doença caracterizada pela homozigose da HbS. Esses indivíduos possuem estresse oxidativo crônico devido ao desequilíbrio entre as ERO e a proteção antioxidante. O principal tratamento para pacientes que possuem quadro clínico grave da AF é o uso de hidroxycarbamida (HU), que atua no aumento da hemoglobina fetal (HbF) diminuindo as concentrações de Hb S nas hemácias, promovendo também, melhora da inflamação e da hemólise. O objetivo deste trabalho foi analisar o estresse oxidativo, por meio do TBARS (espécies reativas do ácido tiobarbitúrico), em indivíduos com AF que faziam ou não uso de HU, comparativamente. Foram selecionados 169 indivíduos com genótipo HbSS (117 sem uso de HU e 52 com uso de HU), que foram comparados quanto ao valor de TBARS. Ambos os grupos foram analisados comparativamente também, a um grupo sem hemoglobinopatias, caracterizando assim os valores de normalidade para esse parâmetro (549 ± 50 ng/mL). Os indivíduos com AF em tratamento com HU apresentaram valor médio de TBARS de $2.242 \pm 221,4$ ng/mL, enquanto os indivíduos que não faziam tratamento com HU apresentaram TBARS de $3.018 \pm 232,2$ ng/mL. O grupo com AF que não fazia uso de HU apresentou valores de TBARS cinco vezes maiores do que o valor de normalidade, enquanto o grupo de AF que estava em tratamento com HU apresentou um aumento de quatro vezes nesses valores. Quando comparados entre si, os grupos de AF em tratamento com HU e o grupo sem tratamento com HU, apresentaram diferença estatística com valor de $p = 0.0410$, demonstrando menor estresse oxidativo nos indivíduos em tratamento com HU. Ao compararmos os dois grupos e seus níveis de gravidade, obtivemos 29,06% de indivíduos que não fazia uso de HU com quadro clínico leve, enquanto no grupo em tratamento com HU haviam 34,62% de indivíduos nesta mesma faixa. Com gravidade moderada, foram 46,15% de indivíduos sem tratamento e 38,46% em tratamento com HU. Os resultados mostram que o estresse oxidativo em pessoas que fazem uso de HU, apesar de elevado em comparação com os valores de normalidade, são menores que o estresse oxidativo em indivíduos que não fazem o uso do medicamento, confirmando assim, o potencial oxidativo da HbS.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.172>

AVALIAÇÃO DA EXPRESSÃO DE PODOPLANINA E CLEC-2 NA DOENÇA FALCIFORME

IT Borb-Junior, MS Barbosa, I Santos,
BD Benites, FF Costa, EV Paula

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

A hipercoagulabilidade é uma característica importante da doença falciforme (DF), e sua fisiopatologia está relacionada à ativação concomitante da hemostasia e da imunidade inata, em um processo conhecido como imunotrombose. Recentemente, estudos destacam a via podoplanina/CLEC-2 como importante no processo de ativação plaquetária e trombose. A podoplanina (PDPN) é uma proteína que já foi descrita em monócitos, e tem como único ligante conhecido a CLEC-2, expressa principalmente em plaquetas. Apesar do papel da via PDPN/CLEC-2 não seja totalmente esclarecida, evidências sugerem que ela pode se encaixar como uma nova via dentro do conceito de imunotrombose. O objetivo do estudo foi avaliar a expressão de PDPN e CLEC-2 em pacientes com DF e explorar sua relação com a gravidade da doença. Foram incluídos 31 pacientes com DF (genótipo SS=23; genótipo SC=8), além de 10 controles saudáveis, com aprovação ética (CAAE: 53121421.0.0000.5404). A avaliação da expressão de PDPN e CLEC-2 foram feitas por citometria de fluxo do sangue periférico de pacientes DF na fase estável da doença, além dos indivíduos saudáveis. Foram utilizados anticorpos anti-CD45, Anti-CD41, Anti-P-Selectina, Anti-PDPN e Anti-CLEC-2. O FSC (tamanho) e SSC (granulosidade) foi utilizado para separar as populações celulares. Para tal, foram analisados “gates” de células monocitárias e granulocíticas, e os resultados foram descritos como porcentagem. Os dados clínicos e laboratoriais foram obtidos dos prontuários eletrônicos. A expressão de PDPN em monócitos mostrou tendência a aumento nos pacientes DF-SS quando equiparados aos indivíduos saudáveis (teste Kruskal-Wallis [$X^2(2) = 3,69$; $p = 0,156$]; $p = 0,06$, Bonferroni, post-hoc). Nas células granulocíticas não houve diferença na expressão de PDPN entre os grupos, teste Kruskal-Wallis [$x^2(2) = 1,06$; $p = 0,58$]. Já a expressão de CLEC-2 em monócitos foi diferente entre os grupos, teste Kruskal-Wallis [$x^2(2) = 19,82$; $p < 0,0001$], com os pacientes DF-SS apresentando aumento da porcentagem de expressão de CLEC-2 quando equiparados aos pacientes DF-SC ($p = 0,03$) e indivíduos saudáveis ($p < 0,0001$). Não observamos diferença entre os pacientes DF-SC e saudáveis ($p = 0,57$). Também observamos diferenças entre os grupos na expressão de CLEC-2 em granulócitos, teste Kruskal-Wallis [$x^2(2) = 10,11$; $p = 0,006$], com maior expressão em pacientes DF-SS quando comparados aos pacientes DF-SC ($p = 0,02$) e indivíduos saudáveis ($p = 0,006$). Houve correlação de monócitos PDPN⁺ com marcadores laboratoriais, tais como: monócitos CLEC-2⁺ ($R = 0,646$), monócitos P-Selectina⁺ ($R = 0,540$), monócitos CD41⁺ ($R = 0,525$), granulócitos PDPN⁺ ($R = 0,664$) e reticulócitos ($R = 0,434$). Também houve correlação de monócitos CLEC-2⁺ com marcadores laboratoriais, como: monócitos P-Selectina⁺ ($R = 0,823$), monócitos CD41⁺ ($R = 0,720$), granulócitos CLEC-2⁺ ($R = 0,884$), hemoglobina ($R = -0,533$), plaquetas ($R = 0,415$) e reticulócitos ($R = 0,563$). Estes resultados sugerem que a via PDPN/CLEC-2 possa fazer parte da fisiopatologia da DF, de forma análoga a outras vias imunotrombóticas já descritas como a expressão de fator tecidual em vesículas extracelulares e a geração de NETs. Estudos para explorar o papel da mediação das interações plaqueta:leucócitos nestes resultados estão em andamento. Embora preliminares, nossos dados

representam a primeira avaliação da participação desta via da DF, que pode abrir caminho para novas estratégias prognósticas e terapêuticas para esta condição.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.173>

PIPKII α NA REGULAÇÃO DOS GENES DA HEMOGLOBINA HUMANA EM CÉLULAS KU812: ESTUDOS PRELIMINARES DE KNOCKDOWN DO GENE PIP4K2A E INIBIÇÃO ENZIMÁTICA

D Malimpensa, JO Gonçalves, FF Costa, SE Jorge

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

Introdução: A regulação dos genes HBE, HBG, HBD e HBB da hemoglobina (Hb) é realizada pela região de controle do locus β (β -LCR), onde se ligam fatores de transcrição, como EKLF, ou repressores gênicos - quais BCL11A. Estudos demonstram que esta relação também possa ser influenciada por vias quais PTEN/AKT/mTORC1 e MAPK, bem como pela atuação epigenética da proteína de metilação UHRF1, reguladas por fosfoinositídeos das vias que envolvem as fosfatidilinositol-fosfato quinases. Estudos realizados pelo Laboratório de Hemoglobinopatias (FCM-Unicamp) apontam que o gene PIP4K2A, da fosfatidilinositol-fosfato-quinase-II-alfa (PIPKII α), está altamente expresso em precursores eritróides CD34⁺ e traz evidências de seu envolvimento na regulação da expressão dos genes HBA, HBB e HBG em modelos eritroleucêmicos K562 e KU812. **Objetivos:** Investigar os efeitos do silenciamento gênico de PIP4K2A bem como da inibição da atividade de PIPKII α na expressão e síntese de globinas. **Materiais e métodos:** Realizou-se ensaios de knockdown de PIP4K2A por CRISPR-Cas9 utilizando 2.5 μ g de vetores plasmidiais contendo as sequências de RNAs guias (gRNAs) complementares a PIP4K2A: 5-TTTTAACAAGTAAGTACAAG-3, 5-GATCCGAACATCGACGTCTA-3 (Genscript, EUA), transfectadas à linhagem KU812 (ATCC CRL-2099) por nucleofecção (4D Nucleofector X Unit - Lonza - Basileia, CH). Análise proteica por Western Blotting foi realizada após 72h de nucleofecção ($n = 1$) e a quantificação proteica relativa (em porcentagem-%) medida pelo programa ImageJ (National Institutes of Health, EUA). A viabilidade celular foi avaliada por azul de trypan 0,4% (Thermo Fisher Scientific, USA) ($n = 3$). Para os ensaios de inibição enzimática, as células KU812 foram tratadas com 50 μ M (12h) do inibidor de PIPKII α AG-82 (Santa Cruz Biotechnology, EUA) ($n = 3$). Análises de expressão gênica foram realizadas pelo método de comparação relativa (ddCT) à expressão dos genes ACTB e GAPDH a partir de ensaios de qRT-PCR (StepOnePlus - Applied Biosystem, EUA). Cálculos de significância estatística ($p < 0,05$) foram atribuídos pelos testes t (distribuição normal) ou Wilcoxon (sem distribuição normal) no programa SPSS (International Business Machines Corporation, EUA). **Resultados e discussão:** Experimentos de CRISPR-Cas9 resultaram na redução significativa da viabilidade celular de KU812 ($p = 0,001$; 72h/nucleofecção, $n = 3$), corroborando com dados de literatura acerca do papel desta

enzima na viabilidade celular neoplásica (THP-1, astrócitos, na leucemia mieloide crônica e leucemia linfocítica aguda). Obteve-se redução parcial (20%) de PIPKII α em relação ao controle (células submetidas à corrente elétrica da nucleofecção) e expressivo aumento das concentrações de globinas (1033%), β (128%) e γ (102%) - n = 1, dados estes que deverão ser replicados. A inibição de PIPKII α nas condições supracitadas resultou no aumento significativo dos transcritos HBB (p = 0.009) e HBG (p = 0.006) em relação ao controle (tratado com DMSO) (n = 3). Não foram observadas alterações significativas na expressão de HBA. **Conclusão:** Resultados preliminares de knockdown de PIP4K2A por CRISPR e inibição de PIPKII α com o composto AG-82 são bastante concordantes, sugerindo que o silenciamento/inativação de PIPKII α tenha papel preponderante na viabilidade celular tanto quanto no aumento de expressão/síntese dos genes de globina, particularmente no locus β . **Apoio financeiro:** Fapesp, CAPES, CNPq, Funcamp e Faepex.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.174>

SÍNDROME RHNUL ASSOCIADA À DEFICIÊNCIA DE G6PD - RELATO DE CASO

IAA Barcessat, JTFs Pagani, CA Freitas, PM Maki, D Borducchi, VAQ Mauad, DM Christofolini, AC Griciunas, AC Griciunas, DEG Camargo, LMAD Santos, LMAD Santos

Centro Universitário FMABC, Santo André, SP, Brasil

Objetivo: Relatar um caso de síndrome Rhnull associada à deficiência de G6PD em paciente submetida a esplenectomia que faz seguimento no Hospital Estadual Mário Covas (HEMC). **Material e métodos:** Realizado revisão de prontuário, análise cronológica de exames laboratoriais, incluindo fenotipagem e sequenciamento genético, assim como revisão de literatura. **Relato de caso:** DGS, feminino, 59 anos, diabética e hipertensa, iniciou atendimento médico com equipe de cirurgia vascular na emergência do HEMC em abril de 2021 devido à necrose infectada em antepé bilateral associada à anemia hemolítica e história prévia de esferocitose hereditária. A equipe de hematologia iniciou o acompanhamento após solicitado concentrado de hemácias e identificado a presença de Rhnull, aloanticorpos (ANTIs-/jkb/Fya-) e numerosos esferócitos em sangue periférico sem alteração na curva de fragilidade osmótica. Devido à gravidade trombótica da microcirculação, por provável doença hematológica associada às comorbidades pré-existentes, em setembro de 2021, optou-se pela amputação transmetatarsiana bilateral. Para maior segurança do procedimento, devido à indisponibilidade de doador compatível para reserva sanguínea, iniciou-se eritropoietina até atingir Hb 7.6%. Após a cirurgia, a paciente manteve seguimento hematológico e apresentava crises hemolíticas recorrentes. Realizada discussão clínica e debatido as evidências literárias de melhora com esplenectomia, o procedimento foi indicado e realizado sem intercorrências em fevereiro de 2023 após preparo adequado. Um mês após a esplenectomia, ela sustentou Hb 14.7%, sem sinais de hemólise e sem uso de medicações de resgate. Para maior

esclarecimento do caso e a fim de identificar os genes envolvidos, solicitou-se exoma NGS, que revelou a presença de homozigose para Rhnull e heterozigose para deficiência de G6PD, levando-nos a orientá-la sobre medicações e alimentos a serem evitados para minimizar crises. **Discussão:** A síndrome Rhnull caracteriza-se pela ausência de antígenos do grupo Rh nos eritrócitos e trata-se de herança autossômica recessiva rara a partir da mutação do gene RHAG. Essa condição faz com que as glicoproteínas do fenótipo Rh estejam reduzidas ou ausentes na membrana plasmática das hemácias acarretando graus variáveis de estomatocitose, esferocitose, aumento da fragilidade osmótica, resultando em anemia hemolítica crônica. Além disso, a paciente apresentava deficiência hereditária de G6PD que resulta em anemia hemolítica aguda quando há aumento da produção de espécies reativas de oxigênio, sendo assim ambas as alterações genéticas encontradas levam a desencadear hemólise. Estudos prévios evidenciaram a melhora significativa e sustentada da hemoglobina nos pacientes submetidos a esplenectomia, conduta adotada nesse caso. É válido ressaltar que a intensificação da hemólise, muitas vezes relacionada a infecções ou quadros inflamatórios, é compatível com a deficiência de G6PD, que também ajuda a justificar a resposta favorável à esplenectomia. **Conclusão:** Este caso demonstra a importância do diagnóstico genético adequado para doenças raras e reforça a utilidade da esplenectomia no planejamento e tratamento da síndrome Rhnull, em concordância com a literatura.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.175>

GENETIC ASSOCIATION WITH WHITE BLOOD CELL COUNT UNDER INFLAMMATORY CONDITION AMONG SICKLE CELL ANEMIA PATIENTS

MC Ozahata^a, A Belisário^b, S Kelly^{c,d}, C Máximo^e, D Teles^f, B Custer^c, EC Sabino^a, CL Dinardo^{a,g}

^a Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, Brazil

^b Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia do Estado de Minas Gerais (Hemominas), Belo Horizonte, Brazil

^c Vitalant Research Institute, San Francisco, United States

^d BCHO – UCSF Benioff Children's Hospital Oakland, Oakland, United States

^e Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (Hemorio), Rio de Janeiro, Brazil

^f Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (HEMOPE), Recife, Brazil

^g Fundação Pró-Sangue Hemocentro de São Paulo, São Paulo, Brazil

Introduction: Sickle cell disease (SCD) is a Mendelian disorder characterized by a point mutation in the β -globin gene that leads to sickling of erythrocytes. Several studies have shown that absolute neutrophil count is strongly associated with clinical severity of SCD, suggesting an apparent role of white

blood cells (WBC). However, the mechanism by which genetic variants lead to leukocyte difference in SCD patients remains unclear. **Methods:** Genome wide association (GWA) analyses were carried out with 2409 participants. Association of WBC count and genetic markers were investigated in homozygous sickle cell anemia (HbSS) participants and compound heterozygous sickle cell hemoglobin C (HbSC) participants. **Results:** GWA analyses showed that variants in genes TERT, ACKR1 and FAM3C were associated with WBC count variation. **Discussion:** The well-studied association between WBC count and Duffy null phenotype (variant in ACKR1) in healthy populations was replicated, reinforcing the influence of the SNP rs2814778 in WBC. **Conclusion:** Genetics plays an important role in regulating WBC count in patients with SCD. Due to the relationship between reduced WBC count and elevated clinical presentation, our results points to potential therapeutic targets for patients with SCD.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.176>

ANEMIA HEMOLÍTICA AUTO-IMUNE E ANEMIA APLÁSTICA IMUNOMEDIADAS EM PACIENTE COM TIMOMA QUE APRESENTOU FUSARIOSE DISSEMINADA

AGE Santos^a, MSP Pedrosa^b, JC Amarante^c, FL Sousa^c, MM Nascimento^c, TMB Silveira^c

^a Universidade de Mogi das Cruzes (UMC), Mogi das Cruzes, SP, Brasil

^b Universidade Nilton Lins (UNL), Manaus, AM, Brasil

^c AC Camargo Câncer Center, São Paulo, SP, Brasil

Introdução/Objetivo: A anemia hemolítica autoimune (AHAI) é caracterizada pela presença de auto-anticorpos que se ligam aos eritrócitos e diminuem a sobrevida dessas células. A anemia aplásica (AA) é uma doença hematológica rara caracterizada pela falência medular. O objetivo deste estudo é relatar o caso de uma paciente com Timoma B3 que apresentou AHAI e posteriormente AA secundárias à neoplasia primária, cursando com fusariose disseminada. **Relato do caso:** Paciente do sexo feminino, 36 anos, nuligesta, diagnóstico em 2019, de Timoma B3, com carcinomatose pleural e mediastinal (EC IV), irresecável. Tratada com carboplatina e paclitaxel por 4 meses, com resposta parcial, em seguimento desde 2020. Em 2021, apresentou quadro de dispneia associado a TEP, sendo identificada anemia com Coombs direto positivo. Submetida a transfusão de hemácias devido anemia sintomática e introduzido imunossupressão com metilprednisolona 1 mg/kg pelo diagnóstico de AHAI, apresentando resposta terapêutica satisfatória. Em abril de 2022 apresentou recaída da AHAI secundária a furunculose na mama esquerda, tratada com antibioticoterapia. Na ocasião, evidenciada neutropenia associada à anemia, submetida a avaliação medular que apresentava medula óssea hiperclular com alterações mais evidentes em série eritrocítica, sem identificação de

população anômala. Tratada com Prednisona 1 mg/kg/d por 2 meses com melhora hematimétrica apenas parcial. Em julho mantinha neutropenia e passou a apresentar plaquetopenia, sendo optado por Biópsia de Medula Óssea, conclusiva para Anemia Aplástica. Evoluiu com lesões cutâneas difusas por todo tegumento, sendo então diagnosticada com Fusariose disseminada, com acometimento também de seios da face. Iniciado anfotericina lipossomal e voriconazol, porém pela evolução clínica rápida e desfavorável com neutropenia grave associada, sem perspectivas de melhora da neutropenia de forma rápida dado quadro de base, optado por transfusão de granulócitos. Paciente apresentou melhora clínica expressiva após transfusão de granulócitos, recebendo alta hospitalar com Voriconazol. Atualmente, a paciente mantém tratamento com ciclosporina e eritropoetina e segue sem evidência de infecção fúngica, com melhora das citopenias, mantendo-se fora de suporte transfusional. **Discussão:** O timoma é um tumor sólido capaz de desencadear fenômenos paraneoplásicos imuno-mediados, como a AHAI e a AA. Essas desordens hematológicas também podem ser secundárias a tratamentos com antineoplásicos, infecções virais e, mais raramente, infecções fúngicas. Embora a sobrevida global dos pacientes com Timoma EC IV seja de 60-84% em 5 anos, a ocorrência de AHAI e AA secundárias implicam em aumento significativo da morbidade e mortalidade. A neutropenia prolongada e imunossupressão de linfócitos T relacionadas à AA são fatores de risco para infecções fúngicas invasivas, como a fusariose com mortalidade que beira virtualmente a quase 100% nos imunossuprimidos. **Conclusão:** O relato de caso busca retratar um caso de resolução de fusariose disseminada em paciente gravemente imunossuprimida por AA severa secundária a Timoma, no qual a transfusão de granulócitos e o arsenal de terapia antifúngica foram fundamentais para a erradicação da infecção.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.177>

ENDOCANNABINOID SYSTEM AND SICKLE CELL ANEMIA: CNR2 POLYMORPHISM IS ASSOCIATED WITH PRIAPISM

ACM Berti^{a,b}, VS Ramos^b, LA Souz-Júnior^b, GA Bernardino^b, GS Arcanjo^c, L Gazarini^b, MAC Bezerra^c, DGH Silva^{a,b}, E Belin-Júnior^b

^a Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas (IBILCE), Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP), São José do Rio Preto, Brazil

^b Comissão Setorial de Avaliação (CPTL), Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), Três Lagoas, Brazil

^c Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, Brazil

Objectives: Evaluate the association of single nucleotide polymorphisms (SNPs) of the endocannabinoid system (ECS) with

the hemolytic and vasculopathy subphenotypes in sickle cell anemia (SCA) patients. **Methodology:** The study was performed with 297 SCA patients (median age 30 years, range 6 to 66 years, 171 males, 57.6%), enrolled and regularly followed in a reference center in northeast Brazil. Clinical and laboratory data were obtained from medical records. Patients were divided into subgroups according to clinical complications. The control group was patients without complications. Peripheral blood samples from all patients were collected, and genomic DNA was extracted using the phenol-chloroform protocol. The SCA genotype was confirmed with PCR followed by restriction analysis with Dde I, and alpha thalassemia ($-\alpha^{3.7kb}$) mutation was detected with GAP-PCR. MAGL (rs604300, A>G), FAAH (rs324430, C>A), CNR1 (rs7766029, T>C), and CNR2 (rs35761398, TT>CC) polymorphisms were genotyped using TaqMan assays. **Results:** Overall, 73 patients developed stroke (24.6%), 80 of the men presented priapism (46.8%), and 144 (48.5%) were assigned as the control group (for priapism, $n = 58$). Regarding clinical and laboratory data, gender, total hemoglobin (Hb), reticulocyte count, indirect bilirubin, and lactate dehydrogenase were not associated with clinical complications. Lower levels of Hb F (%) were associated with stroke (stroke, $Hb F 5 \pm 3.3\%$ vs. control group, $Hb F 9.6 \pm 5.6$, $p < 0.0001$), and the non-mutated genotype for $-\alpha^{3.7kb}$ was associated with priapism ($p < 0.0001$). Due to a better fit of data, the overdominant model of inheritance was adopted for all SNPs. The TT-CC genotype for CNR2 SNP (33 [42.3%] in the priapism group and 31 [53.4%] in control) was independently associated with priapism, even when $-\alpha^{3.7kb}$ was included as a confounder (OR = 0.386 [0.175 – 0.854], $p = 0.019$). No statistical association was found for the other SNPs analyzed. **Discussion:** SCA is an inherited disease characterized by the homozygous genotype of HBB:c.20 T>A mutation, which encodes Hb S. The main determinant of SCA severity is the Hb S polymerization level, leading to hemolysis, vasculopathy, vaso-occlusion, and an inflammatory state. In a quest for new insights into the pathophysiology and therapies in SCA, the ECS posts as a potential candidate once it demonstrates a significant role in several biochemical and physiological pathways of clinical interest. The receptor cannabinoid 2 (CB2), encoded by the CNR2 gene, is mainly expressed in immune cells and plays a crucial role in the regulation of the immune system. Activation of CB2 receptors exerts potent anti-inflammatory effects, reducing the production of pro-inflammatory cytokines such as TNF- α and IL-1 β and reducing leukocyte infiltration and migration, decreasing tissue damage and inflammation. In our study, the lower chance of developing priapism associated with the TT-CC genotype for CNR2 demonstrates a potential CB2 effect in regulating SCA complications by modulating inflammation. **Conclusion:** The genetic and biochemical basis of SCA complications still needs to be completed, and searching for new predictors is essential. Based on CB2 functions and our findings, this gene represents a potential candidate for modulating SCA pathophysiology. Now, it's important to find out how this modulation functionally occurs.

ANÁLISE DA INFLUÊNCIA DO POLIMORFISMO F352V (RS9536314) DO GENE KL NO DESENVOLVIMENTO DE COMPLICAÇÕES CLÍNICAS EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM ANEMIA FALCIFORME

ABS Araújo^a, GS Arcanjo^b, JVG Batista^b, AP Silva^b, CA Brandão^a, BV Alcantara^b, ACD Anjos^{b,c}, AS Araujo^c, AR Lucen-Araújo^b, MAC Bezerra^b

^a Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

^b Programa de Pós-Graduação em Genética, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

^c Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (HEMOPE), Recife, PE, Brasil

Objetivos: A anemia falciforme (AF) é uma doença hereditária, caracterizada por grande variabilidade clínica que pode ser influenciada por fatores genéticos. Neste sentido, o gene KLOTHO é visto como alvo molecular promissor devido seu papel na biologia do óxido nítrico, estresse oxidativo e adesão vascular, processos importantes na clínica dos indivíduos com AF. O objetivo do estudo foi avaliar se o polimorfismo (rs9536314) do gene KL está relacionado com o desenvolvimento de complicações clínicas como crise vaso-oclusiva, acidente vascular cerebral, sequestro esplênico, síndrome torácica aguda, priapismo e dactilite em pacientes pediátricos com anemia falciforme acompanhados no programa de triagem neonatal da Fundação HEMOPE. **Métodos:** O estudo foi conduzido por comparação de grupos, sendo realizada a caracterização clínica e molecular em 274 pacientes com AF entre 3 e 18 anos (mediana de idade 11 anos, 50,7% do sexo masculino). Todas as complicações clínicas registradas adequadamente nos prontuários, desde o nascimento até a data da avaliação final (06/2022), foram computadas. **Resultados:** Dos 274 pacientes genotipados, 202 (73,7%) tiveram genótipo TT, 67 (24,4%) TG e 5 (1,82%) GG. Os resultados das análises de associação demonstraram que o SNP rs9536314 não estava relacionada com as complicações clínicas avaliadas ($p > 0,05$). **Discussão:** Embora pesquisas tenham associado a presença desse polimorfismo como fator de risco para a ocorrência de priapismo, na população de estudo deste trabalho esses dados não foram reproduzidos, o que pode estar relacionado as diferentes populações estudadas, tal como a quantidade de pacientes avaliados e a utilização de diferentes critérios na divisão de grupos. No que diz respeito as análises de associação com as outras complicações clínicas dos indivíduos pediátricos, observou-se que o SNP KL rs9536314 também não se mostrou associado com o risco de desenvolvimento de nenhuma delas. Apesar disto, ainda se faz necessária a realização de estudos futuros com uma amostra populacional maior para a confirmação destes resultados. **Conclusão:** Por fim, considerando que as complicações clínicas da doença possuem um caráter multifatorial e que vários genes estão possivelmente envolvidos no seu desenvolvimento, outros genes candidatos também devem ser investigados. Além disso, dada suas associações fisiopatológicas percebe-se que o KL pode ser um modulador da doença, sendo

interessante que mais estudos sejam desenvolvidos para ampliar as investigações.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.179>

EFEITOS DA TROMBOMODULINA NA GERAÇÃO DE TROMBINA EM PACIENTES COM DOENÇA FALCIFORME UTILIZANDO ST GENESIA-UM ESTUDO PILOTO

SM Santiago, SS Soares, VP Nembri, LOR Maia, LET Britto, JCB Amaral, CA Leite, AR Soares, NR Villela, MDGC Souza

Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Objetivos: Avaliar os efeitos da trombomodulina (TM) na geração de trombina *ex-vivo* em pacientes com Doença Falciforme (DF), usando o ensaio ThromboScreen ST Genesia. **Materiais e métodos:** O protocolo do estudo teve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE)-UERJ e todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) antes de sua inclusão no estudo. Foram incluídos 25 pacientes com DF, acompanhados pelo ambulatório de Hematologia-HUPE, clinicamente estáveis, com idade superior a 18 anos, em uso ou não de hidroxí-ureia (HU), e sem uso de anticoagulantes. Após coleta, o sangue foi centrifugado e o plasma citratado pobre em plaquetas foi separado e armazenado a -80°C . Para a análise, as amostras foram descongeladas em banho-maria a 37°C e, a geração de trombina foi avaliada usando o reagente ThromboScreen no equipamento ST Genesia (Stago Diagnóstica, Asnières, França). O ST Genesia é um analisador de geração de trombina totalmente automatizado, desenvolvido para avaliar o potencial hemostático em pacientes com distúrbios trombóticos e hemofilias. O ensaio usando o reagente ThromboScreen permite monitoramento da formação de trombina na ausência e na presença de TM (proteína que se liga a trombina e ativa o sistema anticoagulante das proteínas C e S). Os parâmetros avaliados foram: lag time (início da formação da trombina), peak height (concentração máxima da trombina), Time to peak (tempo decorrido até a produção máxima de trombina) e ETP (potencial de trombina endógena) que é calculado através da área sob a curva e reflete o montante total de trombina gerada. A análise estatística foi realizada usando o Graph Pad Prism 5. Os dados foram checados quanto a normalidade pelo teste Shapiro-Wilk e comparados antes e após a adição de TM através do Teste t de Student pareado. Os dados foram expressos como média $\pm$ desvio-padrão e o nível de significância estatística adotado foi de $p < 0,05$. **Resultados:** Dos 25 pacientes incluídos, 16 tinham HbSS, 4 HbSC, 4 HbS β talassemia e 1 HbS α talassemia, 17 eram mulheres e 8 homens, 15 pacientes estavam em uso de HU e 10 não. A faixa etária dos pacientes foi de $31,28 \pm 9,384$ anos. O lag time foi significativamente mais prolongado na presença do que na ausência de TM ($2,842 \pm 0,5305$ vs $2,623 \pm 0,4594$ min, $p < 0,0001$) e houve redução significativa de ETP ($1113 \pm 215,2$ vs $992 \pm 285,5$ nM.min, $p = 0,0016$) na presença de TM. Não houve diferença estatística em relação ao peak

height ($240,8 \pm 56,27$ vs $240,1 \pm 67,34$ nM, $p = 0,8773$) e time to peak ($4,649 \pm 0,6523$ vs $4,623 \pm 0,6186$ min, $p = 0,1572$) na ausência e presença de TM, respectivamente. **Discussão:** Nossos resultados preliminares sugerem que a presença de TM parece ter exercido seu efeito inibitório na geração de trombina através da ativação do sistema das proteínas C/S, prolongando o Lag time e diminuindo o ETP significativamente no plasma dos pacientes com DF. **Conclusão:** Esse estudo piloto sugere que a TM possivelmente esteja inibindo a geração de trombina *ex-vivo* em pacientes com DF. No entanto, é necessário aumentar o número de pacientes e incluir controles saudáveis para comprovar nossos resultados. **Financiamento:** Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ).

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.180>

IDENTIFICAÇÃO DE HETEROZIGOSE COMPOSTA PARA HEMOGLOBINAS S E Hb RUSH POR ASSOCIAÇÃO DE METODOLOGIAS LABORATORIAIS

GA Bernardino^{a,b}, ACM Berti^a, LA Souz-Junior^a, VS Ramos^a, E Belin-Junior^a

^a Comissão Setorial de Avaliação (CPTL), Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), Três Lagoas, MS, Brasil

^b Centro de Hematologia e Hemoterapia do Maranhão (HEMOMAR), São Luís, MA, Brasil

Objetivo: Relatar o primeiro caso de heterozigose composta para hemoglobinas (Hbs) S e Rush. **Material e métodos:** Amostra de sangue total do paciente, sexo masculino, 14 anos, proveniente do ambulatório do Centro de Hematologia e Hemoterapia do Maranhão, foi enviada ao Laboratório de Genética da UFMS/CPTL para diagnóstico molecular de perfil hemoglobínico inconclusivo. Foram realizados hemograma, reticulograma (ADVIA 2120i-Siemens Healthineers), análises bioquímicas (ARCHITECT ci4100-Abbott), análises cromatográficas (HPLC-Premier Resolution, Trinity Biotech), eletroforese de Hb (ELH) em pH ácido e alcalino (SPIFE[®] 3000-Helena Laboratories) e análises moleculares (PCR-RE e sequenciamento do gene beta globina – HBB, sequenciador 3770xl DNA analyser). **Resultados:** O hemograma e reticulograma apresentaram os seguintes parâmetros: E= 4,59 milhões/mm³; Hb = 12,6 g/dL; Ht = 36,3%; VCM= 79,2 fL; HCM = 27,5 pg; CHCM= 34,7%; RDW= 19,5%; Reticulócitos= 261.900/mm³; CHr = 31,9 pg; VCMr = 98,4 fL e a análise microscópica complementar mostrou anisocitose +++/4+, microcitose +/4+, policromasia +/4+, hemácias em alvo +/4+. Os resultados das dosagens de ferro sérico, ferritina, índice de saturação da transferrina, LDH, bilirrubina total, direta e indireta foram, respectivamente: 119 ug/dL, 235,5 ng/mL, 51,5%, 186,5 U/L, 1,55 mg/dL, 0,39 mg/dL e 1,16 mg/dL. O perfil cromatográfico apresentou Hb S (87,7%), Hb F (1,3%) e Hb A2 (3,3%). A ELH em pH alcalino apresentou três frações, uma correspondente à Hb S e dois distintos, na região de Hb F. A eletroforese em pH ácido apresentou uma banda correspondente à Hb S e outra entre as regiões S e C. As

análises moleculares detectaram a presença de uma mutação no éxon 1 do HBB, HBB:c.20A>T (Hb S) e no éxon 2 do HBB, HBB:c.304G>C, ambas em heterozigose. **Discussão:** O hemograma não apresentou anemia para a idade, entretanto, possuía anisocitose às custas de micrócitos, policromasia e hemácias em alvo. O reticulograma apresentou aumento relativo e absoluto na contagem de reticulócitos, indicando um aumento de produção eritroide. O perfil no ferro não apresentou alterações. Os testes bioquímicos indicaram um quadro de hemólise, confirmado pela presença de bilirrubina total e indireta elevadas e aumento da LDH. A análise cromatográfica revelou um perfil hemoglobínico sugestivo de anemia falciforme, no entanto, a partir da observação do eritrograma e ausência de drepanócitos após microscopia complementar, a hipótese foi excluída. A realização de ELH em pH ácido e alcalino evidenciou a ausência de uma única banda no grupo S, comprovando que não se tratava de uma anemia falciforme, mas de uma doença falciforme em que a Hb variante possuía o mesmo RRT de Hb S em HPLC. As análises moleculares foram realizadas para o diagnóstico confirmatório, com a presença de mutações correspondentes a Hb S e Hb Rush. A Hb Rush é uma variante estrutural rara que resulta da substituição do aminoácido glutamato (carregado negativamente) pela glutamina (neutra) na posição G3, o que altera as propriedades funcionais da hemoglobina, incluindo instabilidade térmica, causando hemólise mesmo em heterozigose. **Conclusão:** A combinação de diferentes metodologias laboratoriais foi fundamental para o diagnóstico preciso deste caso, evitando assim interpretações errôneas e tratamentos inadequados.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.181>

CARACTERIZAÇÃO DAS MUTAÇÕES DE BETA TALASSEMIA EM PESSOAS COM DOENÇA FALCIFORME (HB S/BETA TALASSEMIA): EXPERIÊNCIA DE CINCO ANOS DE UM CENTRO DE REFERÊNCIA

JJR Silva ^a, BBV Marques ^a, IS Dias ^a, ACM Berti ^a, VS Ramos ^a, AC Purificação ^b, TRB Azevedo ^b, T Amorim ^b, DGH Silva ^a, E Belin-Junior ^a

^a Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), Três Lagoas, MS, Brasil

^b Serviço de Referência em Triagem Neonatal, Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE), Salvador, BA, Brasil

Objetivos: Realizar a caracterização de mutações de beta talassemia em pessoas com doença falciforme (Hb S/Beta-talassemia). **Material e métodos:** No período de cinco anos, 29 amostras de pessoas com diagnóstico molecular inconclusivo para a doença falciforme foram enviadas ao Laboratório de Genética e Biologia Molecular da UFMS/CPTL. As análises laboratoriais consistiram em cromatografia líquida de alta performance (HPLC) (Ultra 2 Kit Resolution, Trinity Biotech) e análises moleculares por PCR-AE, PCR-RE e sequenciamento do gene HBB pelo método de Sanger. **Resultados:** Das 29

amostras avaliadas, 14 mutações de beta talassemia foram detectadas e apresentadas da seguinte forma: 03 HBB:c.-151C>G com Hb S (40,2% ± 5,4) e Hb A (29,9% ± 8,9); 04 HBB:c.118C>T com Hb S (51,4% ± 20,9); 04 HBB:c.92+5G>A com Hb S (50,5% ± 12,5) e Hb A (7,5% ± 12,2); 01 HBB:c.75T>A com Hb S (60,6%) e Hb A (16,9%); 01 HBB:c.93-21G>A com Hb S (77,7%); 03 HBB:c.92+6T>C com Hb S (60,3 ± 3,8) e Hb A (22,6% ± 5,4); 01 HBB:c.*110T>C com Hb S (59,5%); 05 HBB:c.-79A>G (-29>G) com Hb S (57,9% ± 4,3) e Hb A (14,3 ± 3,5); 01 HBB:c.93-2A>G com Hb S (64,9%); 01 HBB:c.316-7C>A com Hb S (48,9%) e Hb A (34,1%); 02 HBB:c.92+5G>C com Hb S (64,8% ± 7); 01 HBB:c.315+1G>A com Hb S (72,8%); 01 HBB:c.-126C>T com Hb S (45,5%) e Hb A (34,7%); e 01 HBB:c.48G>A com Hb S (72,6%). **Discussão:** A beta talassemia é resultante da redução parcial ou inibição total da produção de globinas. A combinação da hemoglobina (Hb) S com beta talassemia gera uma condição de heterozigoto composto conhecida como Hb S/Beta talassemia, que pode ser classificada conforme a expressão das globinas em Hb S/Beta0-talassemia e Hb S/Beta+-talassemia. No primeiro caso, como não há produção de Hb A, a clínica é quase indistinguível da anemia falciforme, já na Hb S/Beta+-tal, como ainda há presença de Hb A, o fenótipo é mais brando. Dentre as mutações encontradas, 07 foram classificadas como Beta+-tal (HBB:c.92+5G>A, HBB:c.75T>A, HBB:c.93-21G>A, HBB:c.92+6T>C, HBB:c.*110T>C, HBB:c.-79A>G e HBB:c.92+5G>C), 04 Beta0-tal (HBB:c.118C>T, HBB:c.93-2A>G, HBB:c.315+1G>A e HBB:c.48G>A) e 03 Beta+ silenciosa (HBB:c.-151C>G, HBB:c.316-7C>A e HBB:c.-126C>T). A caracterização adequada das mutações de Hb S/Beta-tal é importante para direcionamento de conduta médica adequada, aconselhamento genético e estudos de prevalência nas populações. **Conclusão:** As Hb S/Beta talassemia resultam de diferentes mutações e geram uma variedade de fenótipos, podendo levar a quadros muito semelhantes a anemia falciforme. O rastreamento e diagnóstico correto dessas mutações é essencial para ampliar o conhecimento e, conseqüentemente, melhorar o acompanhamento e tratamento.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.182>

PRIMEIRO RELATO DE BETA TALASSEMIA INTERMÉDIA HETEROZIGOTA COMPOSTA PARA HBB:C.48G>A (CÓDON 15) E HBB:C.137C>T (CÓDON 87)

KC Piva ^a, ACM Berti ^{a,b}, IS Dias ^a, LA Souza-Junior ^a, GA Bernardino ^{a,c}, L Gazarini ^a, DGH Silva ^{a,b}, E Belin-Júnior ^a

^a Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), Três Lagoas, MS, Brasil

^b Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP), Botucatu, SP, Brasil

^c Centro de Hematologia e Hemoterapia do Maranhão (HEMOMAR), São Luís, MA, Brasil

Objetivo: O estudo se refere ao relato de caso de uma criança com dupla heterozigose de beta talassemia, sendo portanto, o primeiro registro da interação entre as mutações HBB:

c.48G>A (Códon 15) e HBB:c.137C>T (Códon 87). **Materiais e métodos:** Uma amostra de sangue total de um paciente com 12 anos proveniente do estado do Maranhão (MA) foi encaminhada ao Laboratório de Genética e Biologia Molecular (LGBM - UFMS/CPTL), juntamente às informações do indivíduo e seu hemograma para uma confirmação de diagnóstico de hemoglobinopatias. A análise cromatográfica foi realizada por Cromatografia Líquida de Alta Performance (HPLC), Trinity Biotech (Premier Resolution) e o DNA genômico foi extraído por fenol clorofórmio. A caracterização dos alelos mutantes para o gene HBB foi realizado por sequenciamento de DNA pelo método de Sanger e análise de Persistência Hereditária da Hemoglobina Fetal (PHHF) por PCR-Multiplex. **Resultados:** O hemograma do paciente evidenciou anemia hemolítica (reticulócitos = 166.300 mm³), microcítica (VCM = 62,5 fL) e hipocrômica (HCM = 20,60 pg), enquanto o resultado da cromatografia indicou Hb F (86,5%), Hb A (3,3%) e Hb A2 (2,7%), inicialmente levando à suspeita de heterozigose composta para beta talassemia e PHHF. Entretanto, a PCR-GAP não identificou mutações para PHHF. O sequenciamento demonstrou duas mutações, ambas em heterozigose, HBB:c.48G>A (Códon 15) e HBB:c.137C>T (Códon 87), ou seja, uma de Beta⁰ e uma de Beta⁺ talassemia, respectivamente. **Discussão:** Na presença de uma beta talassemia, a síntese da cadeia beta globina é reduzida (Beta⁺) ou ausente (Beta⁰), levando a formação de cadeias alfa globínicas em excesso, as quais são instáveis e precipitam nas membranas dos precursores eritróides e dos eritrócitos, ocasionando a eritropoiese ineficaz e a hemólise. Por isso, a anemia hemolítica, microcítica e hipocrômica detectada no hemograma indicou a existência desta hemoglobinopatia, a qual por apresentar uma ampla variedade de alterações genéticas, se faz essencial a realização do sequenciamento a fim da correta identificação da mutação no gene HBB. A PHHF foi investigada pela alta concentração de HbF para idade do investigado, porém não condizente com perfil do hemograma. Dessa forma, a amostra foi sequenciada e duas mutações foram detectadas sendo equivalentes a uma redução parcial e uma total da síntese das cadeias beta-globina. Ou seja, um dos alelos não sintetiza cadeia beta-globina, enquanto o outro produz em baixa concentração, explicando os níveis reduzidos de HbA. A elevação da HbF se trata de uma reação de compensação, em que o gene gama, localizado no cluster do gene HBB, é hiperexpresso para suprir a demanda da beta-globina deficiente. **Conclusão:** A associação de diversas metodologias de análises hematológicas e moleculares laboratoriais foi determinante para o diagnóstico preciso do paciente, dado que a beta talassemia apresenta vasta possibilidades de mutações, especialmente as de ponto. Além disso, a determinação acurada da hemoglobinopatia serve de base para o tratamento e cuidado adequado ao indivíduo, além de ser essencial para o responsável pelo aconselhamento genético à família e ao afetado.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.183>

ASSOCIAÇÃO DO POLIMORFISMO RS10754558 DO GENE NLRP3 COM A OCORRÊNCIA DE COMPLICAÇÕES CLÍNICAS EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM ANEMIA FALCIFORME

AP Silva^a, GS Arcanjo^a, TDS Sena^a, MV Diniz^a,
LE Oliveira^a, AS Araujo^b, ACMD Anjos^{a,b},
BLD Hatzlhofer^a, AR Lucen-Araujo^a,
MAC Bezerra^a

^a Universidade Federal de Pernambuco (UFPE),
Recife, PE, Brasil

^b Fundação de Hematologia e Hemoterapia de
Pernambuco (HEMOPE), Recife, PE, Brasil

Introdução/Objetivos: A anemia falciforme (AF) é uma doença decorrente da presença da hemoglobina S, que se polimeriza causando a falcização das hemácias. A AF é caracterizada por quadro hemolítico e inflamatório crônico causando grande variabilidade clínica. Foi apontado que o grupo heme e hemoglobina livres oxidada promovem a ativação do complexo inflamassoma NLRP3. O objetivo deste trabalho foi investigar a associação do polimorfismo rs10754558 do gene NLRP3 com a ocorrência de complicações clínicas em pacientes pediátricos com AF. **Material e métodos:** Os pacientes foram atendidos pelo ambulatório de pediatria da Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (HEMOPE). Foram incluídos pacientes com idade ≤ 18 anos e de ambos os sexos. Dos prontuários foram avaliadas as seguintes complicações clínicas: sequestro esplênico agudo (SEA), dactilite, frequência de crises de dor, priapismo, síndrome torácica aguda, colelitíase e doença cerebrovascular, que inclui casos de acidente vascular cerebral (AVC), Doppler transcraniano de alto risco, Moya-Moya, ataque isquêmico transitório e infarto silencioso. A análise molecular foi realizada através de qPCR utilizando o sistema de sondas TaqMan®. As análises estatísticas foram realizadas utilizando os softwares SPSS Statistics 19.0 e GraphPad Prism (version 6.0). **Resultados:** Foram incluídos na coorte 369 pacientes; sendo 182 (49,3%) do sexo feminino e 187 (50,7%) do sexo masculino, com mediana de idade 13 anos (04 a 18 anos). A dactilite foi a complicação de maior prevalência (31,1%), seguido de SEA (21,2%), colelitíase (20,4%), síndrome torácica aguda (7,0%) e AVC (4,7%). A doença cerebrovascular esteve presente em 11,2% dos pacientes. Por fim, 13,2% dos pacientes de sexo masculino desenvolveram priapismo. A análise molecular demonstrou uma frequência genotípica de 158 CC (42,8%), 171 CG (46,4%) e 40 GG (10,8%); com a frequência alélica de C 0,66 e G 0,34. Para as análises de associação, de acordo com o modelo dominante, foi observado menor frequência de SEA nos pacientes de genótipo selvagem CC (p=0,003; OR: 0,42; IC 95%: 0,24 – 0,73). A análise alélica para recorrência de SEA demonstrou que o alelo variante G estava associado com maior número de eventos comparado ao alelo selvagem C (p=0,0014). **Discussão:** O SEA resulta do rápido aprisionamento de hemácias no baço, podendo levar a diminuição do volume sanguíneo circulante, choque hipovolêmico e morte. Eventos clínicos como a febre e infecção foram comuns em concomitância com um episódio

de SEA, sugerindo que a inflamação exacerbada pode contribuir para o evento. O inflamassoma NLRP3, que pode ser ativado devido à hemólise crônica na AF, promove a ativação e liberação das citocinas pró-inflamatórias IL-1 β e IL-18. O polimorfismo rs10754558 tem sido associado com o aumento da estabilidade do mRNA do gene NLRP3 e consequentemente, aumento da liberação das citocinas. Dessa forma, considerando que a inflamação é um fator contribuidor para o SEA, a desregulação da expressão do NLRP3 e seus componentes pode ser um importante fator de risco na AF. **Conclusão:** Conclui-se que o polimorfismo rs10754558 do gene NLRP3 é um potencial modulador genético do SEA na anemia falciforme.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.184>

EFEITOS DO USO DA HIDROXICARBAMIDA EM PESSOAS COM ANEMIA FALCIFORME NA REGIÃO OESTE DA BAHIA

MF Magalhães-Filho^a, ILR Santana^b,
AC Godinho^c, SRND Carmo^c, FB Fernandes^c,
DGH Silva^{b,d}, LPR Venancio^a

^a Universidade Federal do Oeste da Bahia (UFOB),
Barreiras, BA, Brasil

^b Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita
Filho (UNESP), Botucatu, SP, Brasil

^c Centro de Saúde Leonídia Ayres de Almeida,
Barreiras, BA, Brasil

^d Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
(UFMS), Três Lagoas, MS, Brasil

Objetivos: Avaliar o efeito terapêutico da Hidroxicarbamida (HC) em pessoas com Anemia Falciforme (AF), cadastradas no Programa de Atenção à Pessoa com Doença Falciforme de Barreiras, Bahia, Brasil. **Materiais e métodos:** Tratou-se de um estudo longitudinal a partir de dados de acompanhamento clínico obtidos por meio de consulta aos prontuários de pessoas com AF, sob a supervisão da hematologista responsável, após a assinatura do termo de (CEP-FASB: CAAE 29075620.6.0000.5026). Inicialmente 10 pacientes com diagnóstico clínico e laboratorial para AF foram incluídos no estudo, porém ocorrem duas perdas de segmento por falta de dados laboratoriais após o uso de HC. Foram coletados dados de hemograma, transaminase oxalacética (TGO), transaminase pirúvica (TGP), ferritina, lactato desidrogenase (LDH), fosfatase alcalina, gama-glutamyltransferase (GGT), ureia, creatinina, bilirrubina direta e indireta e os valores das subfrações hemoglobínicas. Teste-t emparelhado ou teste de Wilcoxon Signed-Rank foram adotados para verificar o efeito da HC sobre os parâmetros avaliados. **Resultados:** Foi observado aumento significativo dos níveis de hemoglobina fetal (HbF) ($p < 0,01$) e diminuição do percentual da hemoglobina S (HbS) e da concentração de bilirrubina indireta ($p < 0,03$) após o uso de HC. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas nos demais parâmetros, porém, foi possível perceber um padrão de resposta desejado para o uso de HC, com aumento do hematócrito, e diminuição da concentração de ferritina. **Discussão:** Este estudo mostrou que os pacientes apresentaram diferenças consideráveis em alguns

parâmetros bioquímicos após o tratamento com HC, como por exemplo, o aumento do percentual de HbF, que está de acordo com dados da literatura que correlacionam estes eventos com uma diminuição na frequência e gravidade das crises vaso-oclusivas dolorosas e outras complicações associadas à AF. Além disso, o estudo mostrou que houve a diminuição da concentração de bilirrubina indireta, associada por autores com a melhora dos quadros de icterícia decorrentes da AF. É importante salientar que esta pesquisa traz à luz os primeiros dados reportados sobre os efeitos da HC nessa população. **Conclusão:** Como esperado, o tratamento com HC culminou na melhora da expressão de marcadores do acompanhamento clínico de pessoas com AF do oeste baiano, destacando a importância de mais estudos nessa população amostral.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.185>

RESULTADOS DA SEGURANÇA E TOLERABILIDADE DOS ESTUDOS DE FASE 1 DO GBT021601, UM INIBIDOR DE POLIMERIZAÇÃO DE HBS DE PRÓXIMA GERAÇÃO PARA O TRATAMENTO DA DOENÇA FALCIFORME

C Brown^a, C Key^b, K Duchin^a,
F Montealegr-Golcher^a, EA Lisbon^a

^a Pfizer Inc, New York, United States

^b ICON plc, San Antonio, United States

Objetivos: A doença falciforme (DF) é uma doença hereditária que leva à pela polimerização da hemoglobina falciforme (HbS). GBT021601, um inibidor de polimerização de HbS de próxima geração estabiliza a Hb oxigenada e pode alcançar ocupações mais altas de Hb em doses mais baixas do que o voxelotor, um inibidor de polimerização de HbS de primeira geração. Descrevemos a segurança, tolerabilidade, PK e farmacodinâmica do GBT021601 em voluntários saudáveis (VSs) e pacientes adultos com DF. **Materiais e metodologia:** Dois estudos de fase 1 foram concluídos: (1) GBT021601-011 (estudo 011): estudo duplo-cego, controlado por placebo (PBO), de grupo paralelo de doses únicas ascendentes (DUAs) e doses ascendentes múltiplas (DAMs) de GBT021601 em VSs com idade entre 18 e 55 anos; e (2) GBT021601-012 (estudo 012): estudo de braço único, intrapaciente, dose única e DAM em pessoas com DF com idade entre 18 e 60 anos. Na coorte estudo 011 DUA, 64 VSs foram randomizadas 3:1 para uma dose oral única de GBT021601 (50 a 2200 mg) ou PBO. Na coorte estudo 011 DAM, 65 VSs foram randomizadas 7:3 a 14 dias de GBT021601 (3 dias de carga e 11 dias de doses de manutenção uma vez ao dia) ou PBO. Os dados da coorte DAM de 50 mg para estudo 011 são aqui descritos. No estudo 012, 6 pacientes com DF receberam uma dose única de 100 mg de GBT021601, washout de 8 semanas, depois 2 DAMs contínuas: 2 dias de doses de ataque, depois doses de manutenção uma vez ao dia de 50 mg (5 semanas) e 100 mg (3 semanas) são aqui descritos. **Resultados:** Na coorte de 50 mg de DAM estudo 011, os eventos adversos (EAs) mais frequentes foram sonolência, cefaleia e constipação, de grau 1, e não relacionados ao tratamento. A ocupação média (DP) de Hb do

GBT021601 foi de 29,5% (3,9). No estudo 012, nenhum EA levou à descontinuação do estudo em pacientes que completaram o tratamento. Três VOCs (graus 2 e 3) em 2 pacientes foram considerados não relacionados ao GBT021601. Após 8 semanas de dosagem, a ocupação média (DP) da Hb foi de 32,6% (9,4%), e o aumento médio (DP) da Hb foi de 2,3 (0,9) g/dL. Os marcadores de hemólise diminuíram, com uma mudança na media [DP] dos valores basais em reticulócitos absolutos (–37,4% [17,3%]), porcentagem de reticulócitos (–54,0% [11,3%]), bilirrubina indireta (–6,6% [119,3%]) e desidrogenase lática (–33,1% [15,4%]). A meia-vida média de eliminação de GBT021601 no sangue total de pacientes adultos foi de 10 dias. Os exames de ectacitometria mostraram melhorias na saúde dos glóbulos vermelhos (RBC) e os esfregaços sanguíneos mostraram aumento da contagem de hemácias com morfologia melhorada; os níveis de eritropoetina permaneceram inalterados. **Discussão:** GBT021601 foi bem tolerado em VSs (coorte DAM) e pacientes com DF (coortes de dose única e DAM). Em pacientes adultos, a dose de manutenção de 100 mg do GBT021601 levou a uma ocupação média de Hb >30%, aumento da Hb, redução dos marcadores de hemólise e melhora dos marcadores de saúde das hemácias. **Conclusões:** Doses diárias múltiplas de GBT021601 foram bem toleradas em ambos os estudos. Com melhorias na ocupação média de Hb e na saúde das hemácias, e uma redução nos marcadores de hemólise, o GBT021601 pode melhorar os desfechos clínicos de pacientes com DF. Nossos dados destacam o potencial do GBT021601 e apoiam seu desenvolvimento. **Financiamento:** Pfizer.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.186>

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS ACERCA DA DOENÇA HEMOLÍTICA DO FETO E DO RECÉM-NASCIDO NA REGIÃO NORTE DO BRASIL

SVS Peixoto, AGD Santos, EP Silva, VKG Lima, KOR Borges

Universidade do Estado do Pará (UEPA), Belém, PA, Brasil

Objetivo: Caracterizar o perfil epidemiológico de internações por Doença hemolítica do feto e do recém-nascido na região Norte do Brasil, entre 2013 e 2022. **Material e métodos:** Estudo descritivo, transversal, de abordagem quantitativa, realizado a partir de dados coletados no Sistema de Informações Hospitalares (SIH) do Departamento de Informática do SUS (DATA-SUS). Foram incluídas internações por diagnóstico de Doença Hemolítica do Feto e do Recém-nascido (CID 10 - P55) na região Norte do Brasil no período de 2013 a 2022. Os dados foram tabulados e analisados no software Microsoft Excel 2016 considerando as variáveis sexo, raça/cor e óbitos. **Resultados:** Durante o período analisado foram internadas 1775 crianças, dentre as quais destaca-se um percentual de 52,1% para as crianças de cor parda, seguido por um quantitativo de 43,7% dos registros com os dados onde tal variável foi ignorada. Ao todo, foram registrados 8 óbitos. A distribuição entre os gêneros foi equilibrada, com valores de 47,8% dos pacientes sendo do sexo masculino e 52,2% do sexo feminino.

Discussão: A partir dos dados obtidos, torna-se claro a predominância de pacientes pardos em relação às outras etnias. No entanto, deve-se destacar que a maioria dos casos não foi registrada completamente, deixando de fora a variável cor. Em relação ao sexo, o feminino apresenta-se como maioria. A doença hemolítica do recém-nascido caracteriza-se pela significativa diminuição de glóbulos vermelhos, os quais são degradados pelos anticorpos da mãe, devido à incompatibilidade do fator Rh, levando à anemia do recém-nascido. O referido acometimento constitui-se como uma grave ameaça à vida ao recém-nascido à medida que ocasiona, além da anemia, o quadro de esplenomegalia, hepatomegalia e, quando não tratado, pode levar à falência orgânica. Deste modo, é imprescindível a identificação, prevenção e tratamento precoce desta condição. **Conclusão:** O estudo mostrou uma das principais características a serem destacadas que é a distribuição por cor/etnia. O quantitativo dos registros com a variável de cor/etnia ignorada levanta preocupações sobre a qualidade dos registros e a necessidade de aprimoramento dos sistemas de coleta de dados. É fundamental garantir que essas informações sejam adequadamente registradas, a fim de possibilitar análises mais precisas e políticas de saúde mais direcionadas. A divisão equilibrada entre os gêneros pode não ser um fator determinante no contexto geral das internações, mas é útil para entender a distribuição demográfica das crianças internadas e pode ser relevante para questões específicas relacionadas a cada gênero para a doença hemolítica do feto e recém-nascido na região norte, enfatizando a importância de medidas preventivas e de controle e pode servir como norteador no planejamento de ações estratégicas de detecção do fator Rh materno negativo pela rede pública de saúde, reduzindo o número de pacientes afetados com a doença. Ressalta-se a subnotificação relevante de dados, que dificulta o ideal reconhecimento da situação da doença nessa população acometida e evidenciando a necessidade de mais estudos que abordam a condição racial em meio a essa temática. Faz-se necessária a contínua atualização aos fatores de risco da doença hemolítica, permitindo aprimoramento no manejo clínico e maior agilidade e organização do atendimento, reduzindo o número de casos e a demanda por serviços de saúde de maior complexidade.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.187>

IMPACTO DA HIDROXICARBAMIDA NAS VIAS DE ADAPTAÇÃO REDOX EM INDIVÍDUOS COM ANEMIA FALCIFORME

ILR Santana^a, VS Bernardo^a, MFM Filho^b, AC Godinho^c, SRND Carmo^c, FB Fernandes^c, DGH Silva^d, LPR Venancio^b

^a Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP), Botucatu, SP, Brasil

^b Universidade Federal do Oeste da Bahia (UFOB), Barreiras, BA, Brasil

^c Centro de Saúde Leonídia Ayres de Almeida, Barreiras, BA, Brasil

^d Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), Três Lagoas, MS, Brasil

Objetivo: Determinar a influência do tratamento com Hidroxicarbamida (HC) em pessoas com anemia falciforme (AF) avaliando níveis de expressão de genes associados às vias de sinalização redox. **Materiais e métodos:** Foram analisadas 21 amostras de sangue total, acondicionadas em tubos de EDTA, de indivíduos com idade entre 18-40 anos com AF – sendo 12 sob uso de HC e 9 não – em acompanhamento no programa de Doença Falciforme de Barreiras-BA, localizado no Centro de Saúde Leonídia Ayres (CAAE nº 29075620.6.0000.5026). O RNA foi extraído de reticulócitos utilizando TRI reagente. Os níveis de transcritos dos genes que codificam para os fatores de transcrição NRF2 e ATF4, seus moduladores (KEAP1, AKT e PI3K), bem como de importantes antioxidantes (SOD1, CAT, PRDX1 e GPX) foram avaliados por RT-qPCR. O gene Beta Actina foi utilizado como controle endógeno. Análises foram realizadas utilizando General Linear Models (GLM) no formato ANCOVA, com correção para idade e gênero, sendo $p < 0,05$ considerado estatisticamente significativo. **Resultados:** Os genes que codificam para AKT, PI3K e NRF2 mostraram-se hiperexpressos 10, 2 e 4x no grupo em uso de HC, respectivamente. Por outro lado, os genes que codificam para CAT e GPX1 mostraram-se hipoexpressos, -1,5x em ambos. Além disso, foi observado um padrão de indução 4x da expressão de KEAP1 no grupo sob uso de HC, e um padrão de redução para os genes PRDX1 e SOD1 nas amostras de indivíduos sem HC. **Discussões:** Dados *in vitro*, em modelos PBMC e HUVEC, sugerem que a HC elimina diretamente espécies reativas e induz a expressão de genes antioxidantes induzindo a via de sinalização do NRF2. Os dados deste estudo, *in vivo*, corroboram parcialmente os dados *in vitro*, uma vez que se observou modulação da expressão de genes da via, mas não se relacionando com aumento dos níveis de transcritos dos antioxidantes avaliados, sendo explicado pelos altos níveis de KEAP1. A hipótese é que os níveis de proteína codificada por este gene sejam semelhantes aos níveis de transcritos produzidos, afetando diretamente ativação da transcrição dos genes antioxidantes avaliados. Outra hipótese é que a regulação da via ocorra majoritariamente em momento anterior à eritropoiese. **Conclusão:** A homeostase redox é importante para a função e viabilidade celular. Por isso, há cada vez mais evidências da sua relação com mecanismos fisiopatológicos primários ou secundários da AF. Nesse sentido, os dados apresentados demonstram a influência da HC em vias centrais da homeostase redox e a importância da expansão da compreensão dos mecanismos envolvidos nessa resposta adaptativa. A relação deste medicamento sobre os mecanismos celulares de adaptação redox pode revelar resultados promissores na determinação do mecanismo de ação do HC alavancando preceitos fundamentais para futura implementação de antioxidantes como alternativas terapêuticas no tratamento da AF.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.188>

SÍNDROME DE HIPERHEMOLISE EM PACIENTE SEM HEMOGLOBINOPATIAS: UM RELATO DE CASO

MEP Antonioli, LOVD Reis, F Malagutti, FGL Nunes, GG Rodrigues, D Fujimoto, RD Cançado, JS Almeida, ACKVD Nascimento

Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (ISC MSP), São Paulo, SP, Brasil

Introdução/Objetivos: A síndrome de hiperhemólise é uma complicação tardia rara que ocorre mais comumente em paciente com hemoglobinopatias que necessitam de suporte transfusional frequente. O objetivo deste material é relatar o caso de um paciente sem hemoglobinopatia que apresentou síndrome de hiper-hemólise e as condutas adotadas. **Material e métodos:** As informações foram obtidas por meio de revisão de prontuário e revisão da literatura. **Relato de caso:** Paciente M.S, senegalês, é internado no Hospital da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo devido quadro de anemia grave, porém pouco sintomático, referia astenia e por vezes vertigem. Exames laboratoriais evidenciaram anemia grave, neutropenia e plaquetopenia, além de deficiência grave de vitamina B12 e ácido fólico. Realizada na admissão transfusão de concentrado de hemácias filtradas e lavadas, porém paciente evoluiu com queda de hemoglobina abaixo do valor admissional, sem sinais de sangramentos ou outras causas que justificassem. Realizados testes de coombs direto e indireto, ambos negativos, e então levantada hipótese diagnóstica de hiperhemólise. Optado assim por pesquisa de anticorpos anti-HLA, sendo os mesmos positivos. Visto dificuldade para encontrar doadores compatíveis com perfil semelhante ao do paciente (paciente senegalês), optado por iniciar reposição de vitamina B12 parenteral semanal, ácido fólico e ferro. Paciente evoluiu com melhora dos níveis hematimétricos, aumento de reticulócitos, melhora dos sintomas anêmicos e sem necessidade de novas transfusões. **Discussão:** A síndrome da hiperhemólise é uma complicação tardia, rara, relacionada a transfusão de sangue e com risco de vida. Geralmente ocorre em pacientes com doença falciforme e possivelmente talassemia que recebem múltiplas transfusões. Há apenas alguns relatos clínicos sobre pacientes sem hemoglobinopatias. Esta entidade clínica é definida por um início abrupto de hemólise intravascular acelerada, evidenciado por uma queda dramática na hemoglobina pós-transfusão abaixo do nível pré-transfusão, Lactato Desidrogenase (LDH) marcadamente elevada, hiperbilirrubinemia indireta e hemoglobinúria. A hiperhemólise ocorre mais tipicamente em pacientes portadores de hemoglobinopatias com alta necessidade transfusional. Essa reação hemolítica imune é em parte devido à formação de aloanticorpos como resposta à exposição anterior ao antígeno eritrocitário. Uma série de teorias foi proposta para esclarecer a destruição hemolítica de eritrócitos alogênicos e autólogos nesta reação hemolítica, incluindo ativação excessiva completa do complemento,

fagocitose por macrófagos hiperativados de eritrócitos cobertos com C3b em um cenário de ativação incompleta do complemento e reações antígeno-aloanticorpo HLA. As características clínicas da hiperhemólise e seu manejo não foram bem definidas. **Conclusão:** O caso relatado e as publicações levantadas demonstram a importância do diagnóstico precoce da síndrome de hiper-hemólise, assim como os possíveis mecanismos relacionados e as medidas a serem adotadas para que se obtenha um desfecho positivo.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.189>

DEFICIÊNCIA DE GLICOSE-6-FOSFATO DESIDROGENASE EM USO DE AMOXICILINA COM CLAVULANATO: UM RELATO DE CASO

LB Ribeiro, MT Dias, GF Alvim, KRL Alves,
LCLE Silva, GTC Mayrink, AA Ferreira

Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de
Fora, MG, Brasil

Introdução: A Deficiência de G6PD é uma patologia hereditária causada pela deficiência da enzima glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) nos eritrócitos deixando-os mais susceptíveis a injúria oxidativa levando à hemólise. É o distúrbio enzimático mais comum no mundo e a descompensação é precipitada por causas comuns como uso de medicações e infecções. Sendo assim, esse relato objetiva contribuir para o reconhecimento desta patologia e atentar para possíveis etiologias de descompensação. **Relato de caso:** Paciente do sexo masculino, 59 anos, ex-tabagista e ex-etilista, em uso de carbamazepina, ácido valpróico, tiamina e diazepam iniciou com quadro de disúria e febre sendo diagnosticado com infecção do trato urinário e iniciado antibioticoterapia com amoxicilina e clavulanato. Paciente evoluiu com icterícia, hemoglobinúria, adinamia bem como um hemograma apresentando hemoglobina de 4,1, leucócitos de 67.900 com desvio escalonado a esquerda e coombs direto negativo. Pela anemia grave sintomática foi realizada transfusão de dois hemoconcentrados com melhora clínica. Após a suspensão do antibiótico houve melhora progressiva dos sinais e sintomas, assim como dos marcadores laboratoriais de hemólise e dos níveis da leucocitose com resolução da infecção. Um mês após a resolução do quadro a dosagem da enzima G6PD foi de 6,0 (VR 6,97 – 20,5) confirmando assim o diagnóstico de deficiência de G6PD. Paciente foi orientado a não realizar o uso de amoxicilina com clavulanato. **Discussão:** A Deficiência de G6PD deixa os eritrócitos mais susceptíveis a injúria oxidativa uma vez que a enzima G6PD catalisa a conversão de glicose-6-fosfato em 6-ácido fosfogluconico produzindo NADPH, o qual mantém a glutatona na forma reduzida protegendo a hemácia de substâncias oxidativas evitando, assim, a precipitação de hemoglobina e danos a membrana da célula. É uma doença autossômica ligada ao X, logo, mulheres heterozigotas, no geral, não apresentam quadro de hemólise grave. Clinicamente se apresenta com hemólise aguda, principalmente desencadeada por uso de medicações, infecções e certos

alimentos. Geralmente o quadro de hemólise se inicia dentro de 24 a 72 horas do estresse oxidativo e é autolimitado. O diagnóstico é clínico e laboratorial, com marcadores de hemólise presente, coombs direto negativo, urina podendo mostrar presença de hemoglobinúria, hematoscopia de sangue periférico com esquizócitos, microesferócitos e policromasia. O teste bioquímico para pesquisa dessa patologia pode se apresentar como falso negativo se dosado durante o quadro de hemólise, uma vez que as hemácias com baixa atividade da enzima são destruídas e, portanto, se alta suspeita da doença com teste bioquímico negativo, deve-se repetir em 3 meses do quadro agudo. A terapêutica principal é suspender ou evitar o fator desencadeante e, durante o quadro de hemólise aguda, o tratamento varia de acordo com a gravidade e as características do paciente. O uso de ácido fólico é indicado para pacientes com hemólise crônica. **Conclusão:** O reconhecimento da doença e das causas de descompensação são de fundamental importância para o tratamento do paciente e evitar futuras agudizações, bem como complicações agudas e crônicas de hemólise.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.190>

USO DE ERITROPOETINA NO MANEJO DE ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE REFRATÁRIA A IMUNOSSUPRESSÃO EM PACIENTES IDOSOS – SÉRIE DE CASOS

M Castro, MDC Gonçalves, FB Patricio,
CC Miranda, IS Barbosa, ACB Edir, JC Faccin,
SNB Lopes

Complexo Hospital de Clínicas (CHC), Universidade
Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brasil

Objetivo: Descrever uma série de casos de pacientes com anemia hemolítica autoimune em uso de eritropoietina. **Caso 1:** Paciente feminina, 89 anos, diagnóstico de anemia hemolítica autoimune induzida por crioaglutininas em 2017 com teste direto de antiglobulina monoespecífico positivo para C3 e IgG e pesquisa de crioaglutininas positiva título 1:1024. Iniciado tratamento com prednisona 1 mg/kg com controle de doença, prosseguiu desmame completo em 2 anos. Em 2021 evoluiu com recaída (Hemoglobina 5,8 g/dL, LDH 760U/L, haptoglobina 1 mg/dL, reticulócitos $19.600 \times 10^3/\mu\text{L}$). Iniciado prednisona 1 mg/kg, sem resposta. Rastreio para neoplasias negativo. Iniciado então Eritropoietina 10.000UI 3 vezes por semana. Após 1 mês paciente com Hb 10,5 g/dL e reticulócitos $285.000 \times 10^3/\mu\text{L}$. Prosseguiu com desmame de corticoide. Paciente há 2 anos em uso de EPO, mantendo Hb >9 g/dL. Um episódio de recaída em 2023 (Hb 6,8 g/dL) com melhora sem corticoterapia, apenas mantendo dose de EPO. **Caso 2:** Paciente feminina, 79 anos, hipertensa, diabética e com doença renal crônica estágio 3b. Diagnóstico de AHAI por anticorpos quentes em 2018 com TAD monoespecífico positivo para IgG, tratada com pulsoterapia seguido de prednisona de manutenção. Resposta insuficiente após 5 meses, sendo associado Ciclosporina, inicialmente com boa resposta porém nova piora após 8 meses

(Hb 8,1 g/dL, reticulócitos $154.800 \times 10^3/\mu\text{L}$). Realizadas 2 infusões de Rituximabe 300 mg. Paciente com nefropatia crônica de etiologia hipertensiva, com EPO sérica 14,3 mUI/mL. Optado por iniciar EPO 40.000UI semanalmente. Em 3 meses paciente com Hemoglobina 11 g/dL, suspensa a eritropoietina. Um mês após suspensão paciente com Hb 8,5 g/dL. Reintroduzida EPO 4000UI 3 vezes por semana com resposta em um mês (Hb 13,5 g/dL). Em tratamento com EPO há 2 anos. Uma recaída no período tratada com prednisona 40 mg/dia com boa resposta, seguido de desmame. Caso 3: Paciente feminina, 76 anos, hipertensa e com cirrose hepática Child A. Diagnóstico de AHAI por anticorpos quentes em 2017 com TAD monoespecífico positivo para IgG, tratada com corticoterapia e ciclofosfamida, suspensos em 2019. Recaída em 2021 (Hb 4,1 g/dL, reticulócitos $7.000 \times 10^3/\mu\text{L}$), tratada com prednisona 1 mg/kg sem resposta, associado Ciclosporina, também sem resposta. Rastreio de neoplasias secundárias negativo. Iniciado Eritropoietina 40.000UI por semana. Em dois meses paciente com Hb 14,5 g/dL, suspensa a EPO. Após 5 meses paciente com nova recaída (Hb 6,6 g/dL), sendo reintroduzida EPO. Devido a quadro de herpes zoster, não iniciada imunossupressão. Em 2 meses atingiu resposta (Hb 12,6 g/dL). Mantida com EPO 20.000 UI por semana há 18 meses, sem recaídas. **Discussão:** Anemia hemolítica autoimune é uma desordem causada por autoanticorpos contra eritrócitos próprios. A maior parte dos pacientes apresenta reticulocitose devido a resposta medular. Uma menor parte tem contagem de reticulócitos normal ou diminuída, o que pode estar relacionado a hiperplasia ou hipoplasia medular, e leva a falta de mecanismos compensatórios. Pacientes refratários à imunossupressão podem apresentar bom controle dos níveis de hemoglobina com uso de eritropoietina, principalmente se contagem inadequada de reticulócitos. Assim, mesmo sem interferir na destruição de eritrócitos, uma resposta medular adequada consegue compensar a anemia. **Conclusão:** Relatamos uma série de casos de pacientes com anemia hemolítica autoimune com boa resposta ao uso de eritropoietina para manutenção de níveis adequados de hemoglobina.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.191>

DOENÇA DA AGLUTININA FRIA ASSOCIADA A LINFOMA DE HODGKIN

JVF Souza^a, FACB Júnior^a, MO Ughini^b,
JWL Júnior^c

^a Faculdade Nova Esperança de Mossoró (FACENE),
Mossoró, RN, Brasil

^b Hospital Nossa Senhora da Conceição (HNSC),
Grupo Hospitalar Conceição (GHC), Porto Alegre,
RS, Brasil

^c Liga Mossoroense de Estudos e Combate ao Câncer
(LMECC), Mossoró, RN, Brasil

Introdução: A doença da aglutinina fria é uma forma de anemia hemolítica autoimune (AHAI), na qual aglutininas frias (autoanticorpos IgM contra antígenos de glóbulos vermelhos

que se ligam em temperaturas frias) podem causar sintomas clínicos relacionados à aglutinação de hemácias em partes mais frias do corpo. Descreveremos um caso de doença da aglutinina fria associada a Linfoma de Hodgkin encontrado em um hospital terciário particular no Nordeste do Brasil. **Relato de caso:** Trata-se de um homem de 33 anos que apresentou sintomas gripais, tosse intermitente, febre há cerca de 06 dias, além de, presença de linfonodomegalias supra e infraclaviculares, exames admissionais com anemia grave, normocrômica e normocítica, hemoglobina de 4,5 gramas, com leucocitose discreta com predominância de segmentados e linfócitos. Foi solicitado mais exames laboratoriais para continuidade da investigação com os seguintes achados: coombs direto positivo, reticulócitos normais, lactato desidrogenase (LDH) aumentado e hemoglobina após aquecimento do soro normal de 13,5 gramas. Com isso, foi pedido Tomografia de tórax sem contraste que evidenciou presença de linfonodos mediastinais aumentados nas cadeias pré-vascular, paratraqueal à direita e subcarinal; Tomografia de pescoço com contraste com presença dos linfonodos cervicais aumentados em número; Tomografia de abdome superior e pelve com contraste evidenciava esplenomegalia e alguns linfonodos proeminentes no hilo hepático e pericelíacos. Foi realizado biópsia de linfonodo cervical a direita para realização da imunohistoquímica. Deu-se continuidade a investigação de AHAI por anticorpos frio (crioglobulinemia) obtendo o teste de reação de aglutinação positivo. Além disso, a imuno-histoquímica mostrava linfócitos positivos para CD30, CD15 e negativa para CD45, CD20 e EBV, perfil compatível com doença da aglutinina fria associada a linfoma de Hodgkin. Foi então iniciado o tratamento e o paciente evoluiu bem clinicamente em seguimento com quimioterapia. **Discussão e conclusão:** A doença da aglutinina fria primária é uma entidade rara e quando há casos geralmente está associado ao Linfoma não-Hodgkin, porém associações com Linfoma Hodgkin é escasso os casos descritos em literatura representando um desafio diagnóstico e a relevância do relato de caso. As crioglobulinas frias podem estar associadas a doenças linfoproliferativas subjacentes e são sugeridas por quadros de perda ponderal, linfadenopatias, hepatoesplenomegalia, linfocitose e/ou citopénias. Ademais, podem ser encontradas em indivíduos saudáveis e podem ocorrer patologicamente sem doença subjacente, sendo designadas primárias ou idiopáticas. Em 90% dos casos, as anemias por aglutininas frias são situações secundárias. Porém, há poucos relatos de casos de crioglobulina fria primária associada a Linfoma Hodgkin. Doentes mais novos têm ainda maior probabilidade de ter uma infecção (associadas a agentes como Mycoplasma, Epstein-Barr, Legionella, Citrobacter e Influenza) ou um contexto autoimune subjacente. A abordagem diagnóstica na suspeita começa com hemograma e os índices de hemácias e/ou esfregaço de sangue periférico. Seguido por testes de hemólise, incluindo haptoglobina, LDH, bilirrubina indireta e teste direto de antiglobulina (Coombs).

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.192>

ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE MISTA COM PLAQUETOPENIA COMO MANIFESTAÇÃO INICIAL DE LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

BR Lima, LM Moraes, LJM Silva, AS Ferreira, LGD Paolo, B Pavan, CH Dosualdo, MFG Severino, RS Colombo, TCFD Santos

Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP), São José do Rio Preto, SP, Brasil

Introdução/Objetivos: Discussão de um caso clínico sobre AHAI mista, em paciente jovem, como apresentação atípica de LES do Hospital de Base de São José do Rio Preto. **Material e métodos:** Os dados foram obtidos de forma sistemática por meio de entrevista com o paciente e revisão do prontuário. **Resumo:** Paciente feminina, previamente hígida, encaminhada ao serviço do Hospital de Base de São José do Rio Preto, devido anemia grave e sintomática, associado a história de prurido em todo o corpo, poliartralgia de grandes articulações, além de algumas placas descamativas em tornozelos, cotovelos e joelhos. Na admissão solicitado suporte transfusional e na avaliação pré transfusional evidenciado pesquisa de anticorpos irregulares PAI positiva e painel reagente para todas as hemácias. Teste de antiglobulina direto TAD positivo para IgG, IgM e da fração C3d em alta intensidade. Durante internação visto em exames laboratoriais Hb 6.0 g/dL Ht 16.9% VCM 123 fL HCM 50 pg RDW 29 Leucocitos 16200 mm³ Plaquetas 39.000 mm³, Bilirrubina indireta 1.35 mg/dL, Desidrogenase Láctica 1160, Reticulócito 12%, além de FAN positivo nuclear pontilhado denso 1/640 associado a baixos níveis de C4: 7.30, sorologias negativas e tomografias de corpo total sem linfonodomegalias de grande monta. Em conjunto com a equipe da reumatologia feita a hipótese de LES associado ao quadro e optado por corticoterapia associado a imunossupressão com Rituximab quatro sessões, além do tratamento da condição de base com Hidroxicloroquina. Paciente atualmente com resolução completa da plaquetopenia, mantendo anemia leve, assintomática e em acompanhamento ambulatorial. **Discussão:** Anemias hemolíticas autoimunes são caracterizadas por produção de anticorpos contra os próprios eritrócitos. São classificadas a depender da temperatura em que os anticorpos se ligam aos eritrócitos. Na anemia hemolítica ao frio a temperatura ótima de reação ocorre entre 0-4°C e ela corresponde por cerca de 25% dos casos. Já na anemia hemolítica a quente a temperatura ótima de reação ocorre aos 37°C. Na anemia hemolítica mista o plasma possui anticorpos quentes (IgG) e frios (IgM). As anemias hemolíticas podem ser primárias idiopáticas ou secundárias a diversas causas como uso de fármacos, neoplasias, distúrbios linfoproliferativos, reumatológicas ou infecciosas. O quadro clínico decorre principalmente dos sintomas relacionados à anemia. As anemias hemolíticas autoimunes quentes e as mistas possuem boa resposta a corticoterapia, diferentemente dos casos de anemia hemolítica a frio. Nos casos secundários o tratamento principal deve ser direcionado a doença subjacente. **Conclusão:** Quadros sugestivos de anemia hemolítica autoimune devem sempre ser avaliados quanto a causas secundárias. No caso descrito acima foi possível identificar doença reumatológica e seguir com tratamento direcionado ao fator subjacente levando ao controle da

hemólise e resolução dos sintomas, como consequência garantindo maior qualidade de vida ao paciente.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.193>

ATIVAÇÃO DE CASPASE-1 CONTRIBUI PARA INTERAÇÕES LEUCÓCITOS-ENDOTÉLIO INDUZIDAS PELA HEMÓLISE INTRAVASCULAR

PL Brito, EMFG Azevedo, LFS Gushiken, FC Leonardo, FF Costa, N Conran

Centro de Hematologia e Hemoterapia (Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

As doenças hemolíticas, como a anemia falciforme (AF), constituem um grupo de condições caracterizadas pela destruição prematura das hemácias (hemólise), que pode ocorrer ainda no interior dos vasos sanguíneos (intravascular; HI) ou no espaço extravascular. A HI resulta na liberação de padrões moleculares associados a danos eritrocitários (eDAMPs), induzindo inflamação e resposta imune. A caspase-1 (Casp-1) é uma protease que possui um papel importante na inflamação, iniciando processo de piroptose e clivagem da (pro)interleucina (IL)1 β para sua forma ativa, IL-1 β , através da ativação de inflamassomas. Nosso objetivo foi elucidar os mecanismos envolvidos na inflamação induzida pela HI, a ativação da Casp-1 e seu papel nas alterações microvasculares. A HI aguda foi induzida pela administração (i.v.) de água estéril em camundongos C57BL/6 (HEM) e salina para os controles (CON). Camundongos HEM e CON receberam inibidor de Casp-1, YVAD (i.p.) 1h antes dos estímulos. A técnica de microscopia intravital (MIV) foi realizada no músculo cremaster para quantificar o rolamento e a adesão dos leucócitos (WBC) venulares (n = 3). A perfusão sanguínea dos animais foi avaliada por fluxometria laser Doppler (FLD) na microvasculatura da pele da pelve (n = 6-8). Citocinas e proteínas plasmáticas foram quantificadas por ELISA e testes colorimétricos (n = 3-8). Atividade de Casp-1 foi medida por sonda intracelular FAM-FLICA através de citometria de fluxo (n = 4-8). Identificamos que camundongos HEM apresentaram aumento de heme plasmático (p < 0,0001) e hemoglobina livre (p < 0,001), associado a uma diminuição significativa de haptoglobina plasmática (p < 0,05), em comparação com os camundongos CON, confirmando a HI. A proteína S100A8 é uma alarmina secretada por WBC ativados que induz a formação de inflamassomas em células imunes. De forma consistente, os camundongos HEM exibiram aumento na concentração plasmática de S100A8 e IL-1 β (p < 0,001). Além disso, essas alterações foram seguidas por aumentos nos níveis plasmáticos de TNF- α e IL-6 (p < 0,001). Os números de monócitos Ly6C^{hi}CD43⁺ e neutrófilos Ly6G^{hi}CD11⁺ positivos para FLICA foram significativamente maiores em camundongos HEM, em comparação com CON (p < 0,05), sugerindo a ativação de Casp-1 nessas células. Para investigar o papel da ativação da Casp-1, induzida pela HI, na dinâmica microvascular, camundongos HEM e CON tratados com inibidor de Casp-1, YVAD, foram submetidos a MIV e FLD. A HI provocou o aumento do rolamento e adesão de WBC à parede vascular

de camundongos com HEM em comparação aos animais CON ($p < 0,0001$), conforme demonstrado anteriormente. Além disso, os camundongos HEM exibiram redução na velocidade do fluxo sanguíneo ($p < 0,01$), comprometendo a perfusão microvascular ($p < 0,01$). Por fim, a inibição da Casp-1, antes da HI, reduziu o rolamento ($p < 0,01$) e a adesão ($p < 0,05$) de WBC às paredes dos vasos, revertendo a diminuição da perfusão sanguínea microvascular induzida pela HI ($p < 0,01$). Esses resultados demonstram que a HI resulta em alterações microvasculares associadas à liberação de moléculas pró-inflamatórias e à ativação de Casp-1, contribuindo para processos semelhantes à oclusão vascular. Assim, este estudo sugere que a ativação da Casp-1 e suas vias associadas podem ser um potencial alvo terapêutico para mitigar os efeitos da HI, que ocorre em anemias hemolíticas graves, como a AF.

Financiamento: CAPES, FAPESP.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.194>

FATORES ASSOCIADOS À OCORRÊNCIA DE HIPER-HEMÓLISE EM PACIENTES COM DOENÇA FALCIFORME

BVM Andrade^{a,b}, ICG Moura^a, MC Ozahata^a, SOG Mateos^c, DTS Cruz^d, CL Dinardo^e

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

^b Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia do Estado de Minas Gerais (Hemominas), Belo Horizonte, MG, Brasil

^c Universidade Municipal de São Caetano do Sul (USCS), São Caetano do Sul, SP, Brasil

^d Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (HEMOPE), Recife, PE, Brasil

^e Fundação Pró-Sangue Hemocentro de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A transfusão de sangue é um recurso terapêutico de grande importância para pacientes com doença falciforme (DF). Entre as complicações associadas às transfusões de sangue, a aloimunização a antígenos eritrocitários é frequente, associando-se à ocorrência de reações hemolíticas pós transfusionais (RHPT). Pacientes com DF são susceptíveis à ocorrência de RHPT de gravidade bastante heterogênea. Em casos extremos, há redução dos níveis de hemoglobina em relação aos pré transfusionais, denotando a ocorrência de destruição de eritrócitos próprios do paciente, além dos transfundidos, por via não totalmente esclarecida. A esta condição se dá o nome de Síndrome de Hiper-hemólise (HS). A predição de ocorrência de HS permite a realização de profilaxia com administração pré-transfusional da droga anti-CD20 (rituximab). Há poucos estudos em literatura que exploraram os fatores de risco clínico para ocorrência de HS. **Objetivos:** Determinar quais são os fatores clínicos associados à ocorrência de HS em pacientes com DF. **Métodos:** Trata-se de estudo caso-controle tendo como fonte os pacientes cadastrados na coorte do Estudo Longitudinal Multicêntrico da Doença Falciforme – REDS-III, de 2013 a 2018, em quatro centros brasileiros: Hemominas, Hemope, Hemorio e ITACI – Instituto de

Tratamento do Câncer Infantil. Identificamos 13 casos de pacientes já transfundidos que apresentaram HS. Para cada caso foram selecionados quatro controles. Os grupos foram comparados em termos sociodemográficos, epidemiológicos, laboratoriais e clínicos. As análises foram realizadas no programa R versão 4.0.5 e foi considerado significativo $p < 0,05$. **Resultados:** Os pacientes que tiveram HS apresentaram maior proporção de anticorpos irregulares ($p = 0,001$). A ocorrência de HS não se associou às características sociodemográficas e epidemiológicas avaliadas, e nem ao genótipo DF. Os resultados laboratoriais não diferiram entre aqueles que apresentaram ou não o desfecho. **Conclusão:** Os pacientes com DF que desenvolveram HS na Coorte do REDS III apresentaram os anticorpos antieritrocitários como marcadores primordiais para a ocorrência de HS. O número de bolsas transfundidas ao longo da vida e as transfusões por evento agudo, (internação por crise de dor) podem ser um indicativo de maior risco para a ocorrência de HS. Esses dados são importantes para definir um grupo de pacientes mais suscetível a HS, que poderiam ser elegíveis para o uso profilático de rituximabe. É necessário delinear novos estudos, com maior número de amostras, capazes de esclarecer o diagnóstico, fisiopatologia e definir o melhor tratamento para essa complicação.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.195>

REAL-WORLD DATA ON THE TREATMENT OF SICKLE CELL DISEASE WITH VOXELOTOR: RESULTS FROM A BRAZIL'S EARLY ACCESS PROGRAM

RD Cancado^a, ACS Pinto^b, AS Araujo^c, CLC Lobo^d, MS Figureido^e

^a Department of Hematology/Oncology, Hospital Samaritano, São Paulo, Brazil

^b Regional Blood Center, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, Brazil

^c Department of Hematology, Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (HEMOPE), Recife, Brazil

^d Department of Clinical Research, Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (Hemorio), Rio de Janeiro, Brazil

^e Department of Clinical and Experimental Oncology, Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, Brazil

Introduction: Voxelotor, is a first-in-class modifying therapy approved to treat patients with sickle cell disease (SCD), a once-daily, oral treatment that reversibly binds to the α -chain of hemoglobin (Hb) and modulates its affinity for oxygen, inhibits Hb S polymerization, preventing HbS sickling and reducing hemolysis in patients with SCD. Therapeutic approach can be as single agent or in combination with hydroxyurea (HU). Voxelotor was approved by the FDA in 2019 for children over 12 years and from 2021, for children over 4 years. While voxelotor is not yet approved in Brazil,

several centers in the country are involved in clinical trials for the drug under the Early Access Program approved by ANVISA. In the present study, we report the results of the early access program in Brazil. **Objective:** To describe the mean Hb change from baseline, reduction of hemolytic parameters and safety profile and tolerability in SCD patients treated with Voxeator. **Methods:** Eligible participants with aged ≥ 12 years, confirmed SCD and Hb level between 5.5 and 10.5 g/dL were enrolled in 5 research centers in Brazil. During the initial evaluation visit, demographic characteristics, comorbidities, concomitant medications, parameters of hemolysis, history of vaso-occlusive crises (VOCs) requiring treatment and/or hospitalization according to institutional guidelines were collected. Each qualified study participant was oriented to take a daily dose of vox-eletor 1,500 mg and evaluated every three months. During each visit laboratory analyses were performed according to institutional guidelines. **Results:** A total of 64 patients were enrolled. Of these, 68% (44/64) were able to complete the second and third visits. Fifty three percent (34/64) and 45% (29/64) of the patients completed 4 and 5 visits, respectively, and 15% (10/64) patients have completed 6 visits. At the time of data cutoff (June 30, 2023), the median duration of follow-up was 270 days (range, 90 to 450 days). The mean age was 37.7 years (17-65); 73.5% (45/64) were female; 93.7% (60/64) were HbSS genotype, 65.6% (42/64) on HU and 48.4% on an opioid-based pain medication on a need-to-basis. Descriptive analysis of the mean Hb level showed an increase from 7.4 ± 1.1 g/dL at baseline to 8.3 ± 1.4 g/dL by visit 6 (Hb mean difference of 1.4 g/dL). The mean levels of LDH (U/L) and indirect bilirubin (mg/dL) were 557.7 ± 266.0 and 2.1 ± 1.5 to 1.9 ± 1.2 at baseline and 629.8 ± 239.5 and 1.9 ± 1.2 at visit 6, respectively. The mean absolute reticulocyte counts showed a decrease from $236.6 \times 10^3 \pm 170 \times 10^3$ cells/mm³ at baseline to $125.0 \times 10^3 \pm 82.0 \times 10^3$ cells/mm³ by visit 6 (Reticulocyte mean difference of -120.0×10^3 cells/mm³). The most common adverse events (AEs), with an incidence of at least 20%, were headache and diarrhea, and the majority were grade 1 or 2. Five (7.8%) participants had an AEs of at least grade 3 and 6 (9.3%) of treatment discontinuation because of an AE. Two participants had fatal AEs (pulmonary sepsis, acute chest syndrome) unrelated to the trial drug by the investigators. **Conclusion:** Our data indicate that there is a trend to Hb levels to increase while the reticulocyte showed a gradual decrease. These results are consistent with those previously published by the phase 3 HOPE trial.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.196>

ASSOCIAÇÃO DE VARIANTES GENÉTICAS NO GENE KL E DOS NÍVEIS SÉRICOS DE KLOTHO SOLÚVEL EM PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME

JVGF Batista^a, GS Arcanjo^a, IF Domingos^a,
THC Batista^a, MV Diniz^a, AP Silva^a,
ACMD Anjos^{a,b}, A Araújo^b, AR Lucen-Araujo^a,
MAC Bezerra^a

^a Programa de Pós-Graduação em Genética,
Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife,
PE, Brasil

^b Fundação de Hematologia e Hemoterapia de
Pernambuco (HEMOPE), Recife, PE, Brasil

Introdução: O gene KLOTHO (KL) e suas proteínas codificadas estão implicadas em importantes vias biológicas, que afetam a fisiopatologia da anemia falciforme (AF), como expressão das moléculas de adesão VCAM-1 e ICAM-1, estresse oxidativo, metabolismo ósseo e biologia do óxido nítrico. Assim, o Klotho torna-se um importante candidato como modulador das complicações clínicas da doença. Polimorfismos no gene KL foram previamente associados com diversos fenótipos da AF. **Objetivos:** Dessa forma, o objetivo deste trabalho foi avaliar a associação dos polimorfismos funcionais rs1207568 (G-395A) e rs9536314 (T>G) (KL-VS) do gene KL e os níveis séricos do Klotho solúvel (sKL) com as complicações clínicas da AF (acidente vascular cerebral, priapismo, úlceras de perna, osteonecrose, síndrome torácica aguda e crises de dor). **Métodos:** 689 indivíduos (mediana de idade: 29 anos, intervalo de 3 a 70 anos, sendo 339 homens (49,2%)) foram genotipados por PCR em tempo real usando sondas de genotipagem TaqMan®. A dosagem de sKL foi realizada em 46 indivíduos com AF com osteonecrose e úlceras de perna e pacientes controle pela metodologia de ELISA. **Resultados:** Independente do modelo genético empregado, nenhuma associação foi observada entre as complicações clínicas analisadas e os polimorfismos KL rs1207568 e KL rs9536314 ($p > 0.05$). Com relação a dosagem de sKL, indivíduos com osteonecrose expressaram mais sKL quando comparado aos indivíduos controle ($p = 0.007$). Além disso, indivíduos com o genótipo GG para polimorfismo KL rs1207568 possuíam maiores níveis sKL quando comparado aos genótipos GA e AA ($p = 0.025$). **Discussão:** O KL é um inibidor da via Wnt/ β catenina, essencial para o metabolismo ósseo. Isso poderia explicar a associação encontrada aqui com a osteonecrose. Além disso, os níveis mais altos de sKL no genótipo GG para o polimorfismo rs1207568 corroboram a hipótese da influência deste polimorfismo na expressão do gene KL. **Conclusão:** Em resumo, esses resultados indicam que o KL é um importante modulador na fisiopatologia da AF.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.197>

ANÁLISE DA HEMATOSCOPIA EM PACIENTES COM ANEMIAS HEMOLÍTICAS EM UM AMBULATÓRIO DE HEMATOLOGIA DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

FOC Souza, KG Frigotto, MGF Avila,
TPFD Nascimento, GLV Moraes, JB Barros,
TS Lichotti, MN Ferreira, MC Magalhães,
VRGA Valviesse

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro
(UNIRIO), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução/Objetivos: As anemias hemolíticas (AH) são condições que cursam com redução da meia-vida dos eritrócitos. Os diagnósticos etiológicos das AH são diversos e podem ser suspeitados de acordo com alterações hematoscópicas. Este estudo buscou descrever e correlacionar os achados da

hematoscopia de pacientes de um ambulatório de hematologia com as diferentes causas de AH apresentadas. **Material e métodos:** Estudo transversal, realizado de 2018 a 2022, com dados dos prontuários de pacientes adultos com diagnóstico de AH de um ambulatório de hematologia em um hospital universitário. Foi utilizado o programa Microsoft Excel para tabulação dos dados. **Resultados:** Foram incluídos 24 pacientes. Nos falcêmicos ($n = 7$), foram encontrados drepanócitos (57,1%), células em alvo (100%) e eliptócitos (42,86%). Nos talassêmicos ($n = 4$), codócitos (100%), dacriócitos e eliptócitos (75%), bite cells, esferócitos e acantócitos (50%). Nos pacientes com AH autoimunes (AHAI) por anticorpos quentes ($n = 4$), 75% exibiram esferócitos e 25% dacriócitos. O único caso de AHAi por anticorpos frios apresentou hemácias aglutinadas. Os casos de AH com teste de antiglobulina direto (TAD) negativo e sem outras etiologias ($n = 3$) apresentaram células em alvo e acantócitos (66,7%), eliptócitos e esferócitos (33,3%). Os casos de AH intravasculares ($n = 2$), 100% apresentaram esquizócitos. Os 2 pacientes com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) exibiram esferócitos, células em alvo e dacriócitos, e um deles microesferócitos e eliptócitos. O único caso de esferocitose hereditária (EH) mostrou numerosos esferócitos. **Discussão:** As doenças falciformes (DF) são as AH mais comuns do Brasil. A hematoscopia da DF segundo a literatura mostra drepanócitos e eritrócitos em alvo. As células em alvo foram encontradas em todos os pacientes deste estudo e drepanócitos na maioria, corroborando com a literatura. Nas α -talassemias, é descrito células em alvo, e nas β -talassemias codócitos, dacriócitos, e eliptócitos, presentes nos pacientes do estudo, em concordância com a literatura. Os achados na AHAi com anticorpos quentes e com anticorpos frios corroboram com a literatura. As AH TAD negativo estão em investigação etiológica. As alterações descritas podem ser encontradas em várias AH, porém acantócitos não são esperados, discordando da literatura. Uma hipótese é a associação com outras doenças. Na EH, são descritos esferócitos, em concordância com a literatura. Nas AH intravasculares, todos apresentaram esquizócitos, como esperado. Nos pacientes com HPN, foram observados esferócitos, microesferócitos, dacriócitos, codócitos e eliptócitos, que não estão habitualmente presentes na HPN. Também não foram vistos macrócitos policromáticos, diferindo da literatura. O estudo apresenta limitações relacionadas à técnica de fixação e coloração das lâminas, não permitindo a pesquisa de alguns corpúsculos e à pequena amostra. **Conclusão:** A DF teve a maior prevalência. Os achados hematoscópicos condizem em sua maioria com as etiologias de AH apresentadas, exceto pacientes com HPN. Sugerem-se estudos com amostras maiores, pois conhecer as principais alterações hematoscópicas das diferentes etiologias de AH é fundamental para um diagnóstico etiológico precoce para melhor tratamento e prognóstico dos pacientes.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.198>

ANÁLISE MOLECULAR DE 32 CASOS DE DOENÇA DA HB H IDENTIFICADOS NO LABORATÓRIO DE HEMOGLOBINOPATIAS DO HC/UNICAMP (2002-2023)

GA Pedrosa^a, BB Oliveira^a, APM Geraldo^b, EMK Bezerra^a, DM Albuquerque^c, SE Jorge^a, FF Costa^c, MF Sonati^a, MNN Santos^a

^a Laboratório de Hemoglobinopatias, Departamento de Patologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

^b Centro Integrado de Pesquisas Oncohematológicas na Infância (CIPOI), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

^c Centro de Hematologia e Hemoterapia (Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

As talassemias alfa (α) são frequentemente causadas por deleções nos genes da globina α (HBA1 e HBA2), e podem envolver um ou ambos os genes, o que resulta em redução parcial (alelo α^+ ou $-\alpha$) ou supressão total (alelo α^0 ou $-$) da produção das globinas α . Raramente, as talassemias α podem resultar de mutações de ponto ou pequenas deleções/inserções. A heterozigose, a homozigose ou a interação destes diferentes alelos resultam em um amplo espectro de manifestações clínicas e laboratoriais. A Doença da Hemoglobina (Hb) H ocorre quando há uma deficiência acentuada na produção de globinas α , visto que apenas um gene α encontra-se funcional (interação α^+/α^0). Desta forma, nos fetos e recém-nascidos o excesso de cadeias γ forma a Hb Barts (γ_4), e nos adultos o excesso de cadeias β forma a HbH (β_4), um tetramero instável que precipita nas hemácias com o seu envelhecimento, ocasionando anemia hemolítica moderada a grave, com icterícia e hepatoesplenomegalia. Desde sua implantação em 1980, o Laboratório de Hemoglobinopatias do HC/UNICAMP, referência no diagnóstico molecular da talassemia α , analisou cerca de 150.000 amostras de sangue, a maior parte de indivíduos provenientes da região sudeste do Brasil, mas também da região nordeste, centro-oeste e sul, bem como de parte da América Latina. Apresentamos aqui um recorte dos casos de Doença da HbH caracterizados desde 2002 até o presente momento. Na triagem protéica foram realizadas eletroforese (pHs alcalino e neutro), cromatografia líquida de alta performance (HPLC) e identificação da HbH em hemácias do sangue periférico (esfregaço sanguíneo corado com azul de cresil brilhante). Na caracterização molecular, as deleções mais comuns [$-\alpha^{3.7}$, $-\alpha^{4.2}$, $-(\alpha)^{20.5}$, $_{-MED}$, $_{-SEA}$, $_{-FIL}$, $_{-THAI}$] foram rastreadas por multiplex $-\text{gap}$ -PCR e outras deleções foram investigadas por multiplex ligation $-\text{dependent probe amplification}$ (MLPA). As mutações não delecionais mais comuns ($\alpha 1\text{-Nco I}$, $\alpha 2\text{-Nco I}$, $\alpha 2\text{-Hph I}$ e $\alpha 2^{\text{TSAUDI}}$) foram investigadas por análise de restrição, PCR alelo-específico e/ou sequenciamento direto. Trinta e dois (32) casos de Doença da HbH foram identificados em 27 famílias diferentes. Os alelos α^+ resultaram de deleções

em 30 casos: deleção $-\alpha^{3,7}$, a mais frequente na população mundial, encontrada em 29 casos e $-\alpha^{4,2}$ em um caso; outras duas mutações originaram alelos α^+ : em um caso encontramos uma mutação no sítio doador de *splicing* do primeiro íntron do gene HBA2 [$\alpha 2$ -IVSI-1 [$\alpha 2$ nt 133 G>A (HBA2:c.95 +1G>A)]] e um caso envolvia Hb variante instável [Hb Icaria [$\alpha 2$ 142 Stop>Lys (HBA2:c.427T>A)]]]. Os alelos α^0 resultaram de diferentes deleções, tais como: deleções iniciando desde o telômero com variações estendendo-se até o gene SOX8 (225 a 1050 kb) foram identificadas em 8 casos, deleção $-\text{SEA}$ em 7 casos, deleções iniciando na região do elemento regulatório do cluster α (HS40) com variações estendendo-se até o gene AXIN1 (15 a 175 kb) em 6 casos, deleção $-\text{MED}$ em 6 casos, deleção $-(\alpha)^{20,5}$ em 2 casos e 3 casos apresentaram deleção apenas da região do HS40. Esses resultados evidenciam a expressiva variabilidade de mutações talassêmicas no cluster α presentes na nossa população, bem como reforça a importância do diagnóstico preciso, evitando, assim, procedimentos e esquemas terapêuticos equivocados, especialmente, quando os indivíduos apresentam microcitose e hipocromia.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.199>

RELATO DE CASO: LOMBALGIA DECORRENTE DE CRISE FALCÊMICA

GE Dresch^a, BR Campos^a, MA Souza^a,
DL Queiroz^a, MAF Chaves^b, MF Barros^b

^a Hospital Universitário do Oeste do Paraná (HUOP),
Universidade Estadual do Oeste do Paraná
(UNIOESTE), Cascavel, PR, Brasil

^b Universidade Estadual do Oeste do Paraná
(UNIOESTE), Cascavel, PR, Brasil

Objetivo: relatar através de estudo descritivo um caso clínico de um paciente portador de anemia falciforme, o qual apresentou-se no pronto socorro de um Hospital Público com queixas de algia na região lombar, sendo evidenciado posteriormente crise falcêmica. **Materiais e métodos:** estudo descritivo, observacional e retrospectivo, através da análise de dados de prontuário eletrônico hospitalar e resultados de exames laboratoriais. **Relato do caso:** Paciente sexo masculino, 47 anos, casado, residente na cidade de Cascavel, Paraná, procurou atendimento hospitalar referindo-se a algia em região lombar de forte intensidade iniciada há três dias. Sem melhora ao uso de analgesia simples e sem apresentar outros sintomas ou irradiação. Menciona acompanhamento no Hemocentro devido a doença hematológica de base, anemia falciforme, diagnosticada aos 2 anos de idade. Relata uso de Hidroxiureia (1000 mg/dia) há 17 anos. Após análise clínica do paciente concluiu-se que este quadro clínico era em decorrência de uma crise falcêmica localizada na região lombar. **Discussão:** A anemia falciforme caracteriza-se como uma doença do sangue causada por uma alteração no cromossomo número onze que altera o formato das células dos eritrócitos, diminuindo sua capacidade de transportar oxigênio para as células do corpo levando a vários sintomas como dor generalizada, fraqueza e apatia. A mesma se diferencia das outras anemias por transformar as hemácias em forma de foice,

diminuindo sua vida útil e dificultando a passagem pelos vasos sanguíneos, o que consequentemente, pode levar ao entupimento das mesmas. Além dos sintomas comuns de outras anemias, a mesma se diferencia por infecções frequentes, dor nos ossos, músculos e articulações, mãos e pés inchados, retardo no crescimento e atraso da puberdade. Suas causas são genéticas, portanto, o traço da doença deve estar presente nos pais. O maior número de afetados do mundo encontra-se localizado na população africana por conta do traço genético da doença, que por sua vez protege os indivíduos da infecção *Plasmodium* (malária) o que é muito presente no país. O diagnóstico da anemia falciforme é feito através do teste do pezinho já nos primeiros dias de vida do bebê, pela amniocentese ou da biópsia do vilo corial. O tratamento é feito com o uso de medicamentos como Ácido fólico, analgésicos em geral, e, em alguns casos onde os episódios de dores são muito frequentes o uso da hidroxiureia, onde os mesmos devem ser administrados por um longo período ou de forma contínua, assim como o acompanhamento médico mensal e em alguns casos, pode ser necessária a transfusão sanguínea, sendo esses processos um dos grandes responsáveis por redução da imunidade. O transplante de medula óssea também é uma forma de tratamento, sendo indicado em casos graves ou por avaliação médica, podendo levar a cura da doença. **Conclusão:** As complicações crônicas e agudas da Anemia Falciforme são muito comuns e podem trazer insegurança à equipe médica diante do atendimento desses pacientes. Mais importante do que saber os tratamentos específicos para cada situação é reconhecê-las e conseguir relacioná-las à doença de base.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.200>

ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE: ASPECTOS CLÍNICOS E TRATAMENTO

KSB Dantas, AMR Pinheiro, AKA Arcanjo,
LG Moura, HOM Filho

Centro Universitário INTA (UNINTA), Sobral, CE,
Brasil

Objetivos: Avaliar os aspectos clínicos e tratamento da anemia hemolítica autoimune. **Material e métodos:** Trata-se de um estudo de revisão integrativa da literatura, por meio de pesquisas baseadas nos dados Pubmed, Ncbi, Google Acadêmico, utilizando os descritores Anemia Hemolítica, Anemia Hemolítica autoimune. Os critérios de inclusão foram artigos publicados com recorte temporal de 2019 a 2023, nos idiomas inglês e português. Foram excluídos os artigos com temas divergentes ao buscado na presente pesquisa, em forma de resumo e não publicados. **Resultados e discussão:** A anemia hemolítica autoimune (AHA) é considerado um distúrbio hematológico e anêmico, tem como característica a destruição dos eritrócitos causada pelos autoanticorpos que se ligam à superfície dos eritrócitos, ocasionando sua destruição via sistema complemento ou sistema reticuloendotelial. Esses anticorpos podem ser do tipo IgG, que reagem principalmente a temperaturas elevadas (37°C), ou IgM, que se ligam às células vermelhas em regiões mais frias do corpo,

como as extremidades, causando hemólise em temperaturas mais baixas (4 a 18°C). As anemias hemolíticas autoimune podem ser idiopáticas, associadas a doenças autoimunes, como doenças linfoproliferativas, imunodeficiências, neoplasias, infecções virais ou causadas pelo uso de certos medicamentos. O diagnóstico é baseado nas alterações do hemograma, baixa concentração de hemoglobina e presença de eritroblastos no sangue periférico, reticulocitose, juntamente com um teste de Coombs direto ou Teste de antiglobulina (TAD) positivo. A bilirrubina indireta aumenta, levando à icterícia. A manifestação clínica vai depender do desenvolvimento e severidade da anemia, o paciente pode ser oligossintomático e apresentar fadiga, dispneia de esforço, palpitações, taquicardia à tensão e, em casos mais graves ter um quadro com icterícia, febre, dor torácica, síncope ou insuficiência cardíaca, esplenomegalia visto que a hemólise ocorre principalmente no baço. O tratamento tem como objetivo reduzir a hemólise e aumentar os níveis de hemoglobina. Tratar a causa subjacente e fornecer suplementação de ácido fólico também são importantes. As transfusões devem ser administradas com cuidado para evitar hemólise excessiva. O uso de imunossupressores em doses baixas pode ser recomendado para suprimir a produção de autoanticorpos, e a esplenectomia pode ser considerada em casos difíceis de controlar. **Conclusão:** Conclui-se que a anemia hemolítica autoimune consiste num grupo de doenças em que a característica comum é a presença de autoanticorpos, que provocam a destruição dos eritrócitos. O acompanhamento médico e avaliação laboratorial regular dos pacientes são necessários para monitorar os níveis de hemoglobina e indicadores de hemólise.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.201>

PERFIL HEMOLÍTICO DE PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME EM USO DE HIDROXICARBAMIDA

LR Pereira^a, DED Santos^a, PPD Nascimento^a, CLC Lobo^b, CR Bonin-Domingos^a

^a Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas (IBILCE), Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP), São José do Rio Preto, SP, Brasil

^b Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (Hemorio), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: A doença falciforme (DF) é caracterizada pela presença da hemoglobina S, que tende a se polimerizar, resultando em casos de vaso-oclusão e hemólise, que estão relacionados aos diferentes fenótipos da doença. A forma homozigótica é a mais grave e caracteriza a anemia falciforme (AF). **Objetivos:** O objetivo deste estudo foi caracterizar o perfil hemolítico de pacientes com AF a partir de parâmetros hematológicos a fim de auxiliar no processo de diagnóstico tendo em vista, principalmente, a grande heterogeneidade dos fenótipos da doença. **Casística e métodos:** Foram avaliados 300 indivíduos com AF (SS), com idade entre 11 e 72 anos, sem

distinção de gênero. Para estes indivíduos foram utilizados os dados clínicos do local de atendimento (Hemorio). Estes indivíduos foram aprovados nos seguintes critérios de inclusão: não ter histórico de admissão hospitalar por pelo menos 4 meses antes da coleta, quantidade de hemoglobina A inferior à 10%, ausência de transfusão sanguínea a menos de 60 dias, sem uso de anti-inflamatórios e antibióticos por quatro semanas antes da coleta. Alguns dos indivíduos faziam uso de Hidroxicarbamida (HC), agente citostático que estimula a produção de hemoglobina Fetal (HbF), o que pode amenizar o quadro hemolítico. Dessa forma, o uso desse medicamento foi considerado como covariável do estudo. **Resultados:** O número amostral foi dividido em dois grupos, sendo estes com e sem uso de HC. Cabe citar aqui que os índices hematimétricos estavam todos fora do valor de normalidade, o que caracteriza a hemólise crônica da AF. Da comparação dos dois grupos, foram significativamente diferentes os valores para VCM, HCM, e Reticulócitos Absolutos (Ret. Abs). **Discussão:** A anemia falciforme, por se tratar de uma anemia hemolítica crônica, tem como um dos seus efeitos a lise dos eritrócitos, expondo assim seus componentes. Dessa forma, a divergência entre os parâmetros hematológicos e os valores de referência eram esperados, apesar de os pacientes se encontrarem em estado estacionário da doença, sem crises. Com relação ao uso de HC, este composto tem como consequência de uso o aumento da produção de HbF. O aumento da quantidade de HbF na corrente sanguínea, além de carrear mais oxigênio devido à sua maior afinidade pela molécula, prevenindo os efeitos de hipóxia tecidual, também diminui a ocorrência da polimerização da HbS, consequentemente diminuindo a ocorrência de hemólise e de eventos de vaso-oclusão, interferindo diretamente nos valores dos índices hematimétricos. **Conclusão:** Conclui-se que, como esperado, indivíduos com anemia falciforme possuem a alteração dos seus índices hematimétricos decorrente dos processos de hemólise e vaso-oclusão, e que o uso de hidroxicarbamida também interfere, diretamente, na manutenção desses índices. Os parâmetros VCM, HCM, e Reticulócitos Absolutos (Ret. Abs) podem ser utilizados como indicadores da gravidade da doença.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.202>

CIRCULATING HEMATOPOIETIC STEM AND PROGENITOR CELLS AND ERYTHROBLASTS COUNTING IS INCREASED IN PATIENTS WITH SICKLE CELL ANEMIA

J Milhomens^{a,b}, A Godard^{c,d}, J Grenier^d, M De-Grandis^d, DT Covas^{a,b}, W El-Nemer^d, S Kashima^{a,b}

^a Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, Brazil

^b Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto (FUNDHERP), Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, Brazil

^c Labex Gr-Ex - Laboratoire d'Excellence: Biogenèse et pathologies du globule rouge, Paris, France

^d EFS - Etablissement Français du Sang Provence-Alpes Côte-d'Azur et Corse, Marseille, France

Due to the challenges associated with accessing bone marrow samples from individuals with sickle cell anemia (SCA), hematopoiesis in the context of this disease remains less studied compared to other pathologies. However, characterizing the circulating hematopoietic stem and progenitor cell (HSPC) populations is feasible and may provide insights into the hematopoietic phenotype in patients. Moreover, the characterization of HSPCs in SCA, especially among patients under different treatment protocols, holds significant value from the perspective of gene therapy. Peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) were isolated from healthy donors ($n=9$) and patients with SCA exhibiting high levels of circulating erythroblasts ($n=9$). Briefly, PBMCs were obtained through density gradient media centrifugation. Subsequently, 1 million cells per sample were stained with an antibody panel targeting HSPC markers (anti-human CD10, CD34, CD38, CD45, CD45RA, CD90, and CD123) for the identification of various hematopoietic cell populations, including hematopoietic stem cells (HSCs), multipotent progenitors (MPPs), megakaryocyte/erythrocyte progenitors (MEPs), granulocyte/macrophage progenitors (GMPs), and common lymphoid and myeloid progenitors (CLPs and CMPs), as well as erythroblasts (CD34, CD71, CD105, CD117, CD123, CD235a) including burst-forming unit erythroid and colony-forming unit erythroid (BFU-e and CFU-e), proerythroblasts, early and late basophilic erythroblasts, polychromatic erythroblasts, and orthochromatic erythroblasts. After incubation, samples were acquired using a CytoFLEX S flow cytometer (Beckman Coulter), and the resulting files were further analyzed with FlowJo software (BD Biosciences). The computed data were analyzed to statistically compare mean scores using Kruskal-Wallis with Dunn's multiple comparison tests. Significance levels are indicated as < 0.05 , where **, ***, ', and ' correspond to values of ≤ 0.05 , 0.01, 0.001, and 0.0001, respectively. Overall, SCA samples exhibited higher counts of HSCs (****), MPPs (**), CMPs (***), and GMPs (**). In contrast, CLPs (**) were more prevalent in donor samples. While the overall count of CD34+ cells was higher among SCA samples (**), these samples demonstrated a contrasting median fluorescence intensity (MFI) (****), which was higher among donors. Concerning circulating erythroid progenitors, SCA samples also showed higher numbers of BFU-e and CFU-e (***). This trend was also observed for basophilic, polychromatic, and orthochromatic erythroblasts (**). These results suggest an abnormal phenotype for circulating HSPCs and erythroblasts in SCA. It remains unclear whether this reflects a compensatory mechanism for the recognized ineffective hematopoiesis and stress erythropoiesis inherent to SCA or a pathology-induced alteration in the function of these cell compartments. To address this question, our subsequent approaches will focus on elucidating whether the function of these cells is intact and how the most prominent pathological features in SCA, such as systemic inflammation and oxidative stress, impact hematopoiesis and erythropoiesis. **Funding:** FUNDHERP, CTC/FAPESP (2013/08135-2), INCT/CNPq (465539/2014-9), CAPES.

HAPLÓTIPOS DE HB S E SUA DISTRIBUIÇÃO NA POPULAÇÃO BRASILEIRA

DED Santos, LR Pereira, CR Bonin-Domingos

Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas (IBILCE), Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP), São José do Rio Preto, SP, Brasil

Introdução/Objetivos: A doença falciforme (DF) é caracterizada pela interação entre a Hemoglobina S (Hb S) e outras hemoglobinopatias. Os principais haplótipos relacionados com a anemia falciforme são categorizados, segundo a origem étnica e áreas onde predominam, em cinco tipos: Senegal (SEN) à África Atlântico-Occidental; o Árabe-Indiano (AI) à Índia e Península Arábica; Camarões à Costa Ocidental Africana; Bantu ou República Centro Africana (CAR) à África Oriental e Centro-Sul e o Benin (BEN) associado à África Ocidental. Desta maneira, este trabalho objetivou fazer uma análise atualizada da literatura já publicada sobre os haplótipos de Hb S que compõem a população brasileira e sua origem africana. **Material e métodos:** Foram analisados artigos retirados da base de dados PUBMED e SCIELO publicados nos últimos vinte anos, utilizando o método de busca de palavras-chave: *haplotypes, beta-globin, sickle cell disease, Brazil e hemoglobinopathy*. Dos 29 artigos filtrados na plataforma PUBMED, 14 foram excluídos por não se encaixarem nos critérios de inclusão e 5 artigos foram selecionados na plataforma SCIELO. **Resultados e discussão:** A chegada compulsória em larga escala do povo africano no Brasil no século XX para serem escravizados foi um marco para a formação da identidade do povo brasileiro que até hoje carrega consigo a arte, língua, religião, costumes e identidade genética de origem africana. Os escravos trazidos para o Brasil pertenciam a dois grandes grupos étnicos: sudaneses (Nigéria, Daomé e Costa do Marfim), que eram desembarcados em Pernambuco, Minas Gerais e no Rio de Janeiro, e os bantos (Angola, Congo e Moçambique) que ficaram no estado da Bahia. Os estudos apontam que no Rio de Janeiro os genótipos mais encontrados são BEN/CAR, BEN/SEN CAR/SEN, CAR/CAR e BEN/BEN, indicando a predominância do haplótipo BEN na população, coincidindo com a origem dos grupos étnicos do local. No Ceará houve uma maior frequência dos genótipos BEN/BEN e CAR/BEN e uma menor frequência de haplótipos SEN, sendo que em Fortaleza há uma maior predominância dos genótipos CAR/CAR, CAR/BEN e CAR/ATP demonstrando uma diferença considerável com outros estudos realizados no Estado. No Pará, a combinação de haplótipos encontrada foi CAR/CAR, CAR/BENIN, BEN/BEN e SEN/SEN. No sudeste (Campinas) há uma predominância do haplótipo CAR, seguido de BEN, sem a presença do haplótipo SEN. Salvador, na Bahia, apresenta combinações de maior destaque como CAR/CAR, seguido de BEN/BEN e BEN/SEN. Ao sul do Brasil, no Rio Grande do Sul, a frequência do haplótipo CAR foi predominante, seguido de BEN com a presença do haplótipo SEN, confirmando a literatura que aborda que os escravos levados para o sul do país eram pertencentes ao grupo dos bantos, além dos escravos provenientes de regiões como Guiné e Nigéria. **Conclusão:** Os dados apresentados demonstram que o Brasil apresenta uma heterogeneidade de fenótipos, com haplótipos CAR e BEN

predominantemente distribuídos. O haplótipo SEN demonstra ser quase inexistente com uma distribuição pouco expressiva e a existência de haplótipos atípicos, normalmente vinculados ao haplótipo de CAR.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.204>

ASSOCIAÇÃO DO POLIMORFISMO -174G/C (RS1800795) IL6 E NÍVEIS DA CITOCINA COM ANEMIA FALCIFORME NO ESTADO DO AMAZONAS

MCB Façanha^{a,b}, SCT Farias^a, BS Carril^{a,c}, NP Garcia^a, AM Tarragô^{a,c}, GV Silva^{a,d}, WLL Neves^a, AMA Marie^{a,c,d}

^a Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM), Manaus, AM, Brasil

^b Faculdade Estácio do Amazonas, Manaus, AM, Brasil

^c Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus, AM, Brasil

^d Universidade do Estado do Amazonas (UEA), Manaus, AM, Brasil

Introdução: A Anemia Falciforme (AF) é a hemoglobinopatia de maior frequência no mundo, associada a um estado pró-inflamatório crônico, resultando na ativação do sistema imunológico e produção de citocinas pró-inflamatórias na AF. O polimorfismo -174G/C (rs1800795) do gene da IL6 pode estar relacionado a um aumento na produção desta citocina em pacientes com AF. **Objetivo:** Determinar a frequência do polimorfismo rs1800795 no gene da citocina IL6 e sua influência em pacientes com AF atendidos na Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas/Brasil. **Materiais e métodos:** A população de estudo consistiu de 25 de pacientes com AF, e um grupo controle de 30 doadores de sangue. O hemograma foi realizado com amostras de sangue periférico total, enquanto amostras do soro foram utilizadas para dosagem de citocina por Cytometric Bead Array (CBA). O DNA foi extraído e as regiões de interesse foram amplificadas pela Reação em cadeia da polimerase (PCR) convencional e submetidas à técnica de Polimorfismo de comprimento de fragmentos de restrição (RFLP), e avaliados em gel de agarose a 2,5%. **Resultados:** Das amostras de AF, 17 do gênero feminino e 8 masculino (68,0%/32,0%), enquanto do grupo controle 12 feminino e 18 masculino (40,0%/60,0%). A mediana de idade para o grupo AF foi 30 (18-45) anos e 28 (18-65) para o grupo controle. O genótipo G/G foi observado com maior prevalência em ambos os grupos, representando 16 (64%) nos casos e 26 (86,7%) no grupo controle. O genótipo G/C foi significativamente mais frequente no grupo caso, sendo 9 (36%) quando comparado ao grupo controle com 4 (13,30%) ($p=0,047$). O alelo selvagem G apresentou menor frequência no grupo AF: 41 (82%), do que nos controles: 56 (93,3%), enquanto o alelo mutante C representou uma frequência maior no grupo AF 9 (18%) do que nos controles 4 (6,7%). Na análise das concentrações séricas da citocina IL-6, o grupo AF apresentou níveis aumentados da citocina ($0,4736 \pm 0,8215$) em comparação ao

grupo controle ($0,2750 \pm 0,1964$) ($p < 0,01$). **Discussão:** o genótipo G/C apresenta frequência significativamente maior no grupo AF do que o G/G, como demonstrado em estudos anteriores. Além disso, o alelo C foi associado ao risco de acidente vascular cerebral em pacientes com AF. **Conclusão:** O alelo C foi mais frequente em pacientes com AF e associado a níveis de aumentados da IL-6. Sugerimos que o alelo C pode atuar como possível marcador no agravamento da doença nos indivíduos AF.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.205>

NÃO ADESAO AO TRATAMENTO DA ANEMIA FALCIFORME, UM DESAFIO EM SAÚDE PÚBLICA: RELATO DE CASO

SR Souza^a, CC Junior^a, R Neder^{a,b}

^a Instituto de Educação Médica (IDOMED), Faculdade de Medicina, Universidade Estácio de Sá (UNESA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^b Hospital Municipal Miguel Couto (HMMC), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: A anemia falciforme (AF) decorre de mutações genéticas herdadas no estado homozigótico, cuja fisiopatogenia compreende eritrofalciiformação, hemólise intravascular, anemia hemolítica crônica, vasculopatia proliferativa, alterações endoteliais e consequente estado inflamatório crônico, infecções, hipercoagulabilidade, desencadeando todo o curso crônico da doença. O objetivo do presente relato de caso é contextualizar a importância de estratégias de educação em saúde que contribuam para a adesão ao tratamento e o sucesso no controle da AF. **Relato de caso:** G. S. S., feminino, 22 anos, portadora de doença falciforme sem acompanhamento há 10 anos, é admitida com febre (38°C) há 3 dias, associada a cefaleia, mialgia intensa (caracterizando crise falcêmica), êmese de coloração amarelada e dor abdominal predominante em região gástrica, irradiando para quadrante superior direito (QSD). Ao exame físico, paciente em regular estado geral, orientada, hipocorada, hidratada, icterica 4+/4+, acianótica, com perfusão capilar periférica satisfatória. Abdômen flácido, peristáltico em ausculta, timpânico à percussão, doloroso à palpação superficial e profunda em QSD, com sinais de defesa abdominal, fígado palpável a 12 cm do rebordo costal, baço ausente. Laboratório: hematócrito: 16%, hemoglobina: 5,1 mg/dL, leucócitos: 23.700 (9% bastões e 74% segmentados), bilirrubina total: 19,84 mg/dL, bilirrubina direta: 9,64 mg/dL, PCR: 17 mg/dL, soro icterico. Hematoscopia: presença de drepanócitos e esquizócitos. Tomografia computadorizada evidenciou fígado com dimensões aumentadas, colelitíase, baço não caracterizado em seu aspecto habitual, com calcificação laminar em sua topografia, podendo corresponder a alteração residual. Iniciada antibioticoterapia e hidroxiureia, feita transfusão de 2 concentrados de hemácias. Em visitas subsequentes, paciente relata que ao longo de sua infância e adolescência teve várias crises algicas, sempre ficando extremamente icterica e que sua mãe decidiu não a levar mais para acompanhamento no ambulatório da Unidade de Saúde de referência porque “ela não ia se curar

mesmo”. Após 12 dias de internação houve melhora significativa do quadro, com alta hospitalar e recomendação para que a paciente retome seu acompanhamento na Unidade de Saúde de referência. **Conclusão:** Já está bem estabelecido em literatura que o paciente adere ao tratamento de forma muito mais satisfatória quando compreende a fisiopatologia do quadro clínico que o acomete e o mecanismo de ação do tratamento proposto. Neste contexto, o entendimento da AF pela paciente objeto do presente relato e de seus familiares é crucial para a adesão ao tratamento e a diminuição do risco de desfechos fatais, precedidos por episódios agudos, como a síndrome torácica aguda, ou seja, reduzindo a morbimortalidade por AF. Desta forma, campanhas de educação em saúde que abordem o manejo da AF para a população, em linguagem acessível, podem contribuir para o correto acompanhamento ambulatorial, com adequado tratamento. Paralelamente, urge o mapeamento das fragilidades na longitudinalidade do cuidado pela Atenção Básica, que tem por atribuição a identificação de fatores de risco para AF, da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado, bem como o acompanhamento do paciente, objetivando melhor resultado terapêutico e prognóstico.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.206>

DOENÇA FALCIFORME: REALMENTE UMA DOENÇA BENIGNA?

ASA Silva, MFH Costa, VECB Dantas, AQMS Aroucha, ACC Lopes, EMS Thorpe, MP Cesar, GSD Cortez, JO Vieira, MESE Sá

Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), Recife, PE, Brasil

Introdução: A doença falciforme é uma hemoglobinopatia hereditária, bastante frequente no Brasil, caracterizada por uma heterogeneidade no comportamento clínico, ainda não bem elucidado. Muito já se incorporou ao tratamento e cuidados da doença, mas ainda há alta mortalidade nestes pacientes, sendo possíveis fatores relacionados o surgimento de infecções e reações transfusionais. **Relato:** paciente portadora de doença falciforme (HbSC), sexo feminino, 36 anos, natural e procedente do nordeste do Brasil, cujo acompanhamento ambulatorial era regular e adequado, por serviço de hematologia. Foi diagnosticada aos 27 anos, durante consulta de pré-natal, fazendo uso de ácido fólico, mas sem histórico de hemotransfusões. Apresentou durante seu histórico de doença episódio único de infecção respiratória e vários episódios de crise vaso-oclusiva algica, o que limitava sua qualidade de vida, com indicação de uso de hidroxiureia. Entretanto, o fator de maior impedimento era esplenomegalia volumosa com áreas de infarto (18,2cm), além de dor abdominal, sensação de plenitude e perda de peso subsequente. Optado por realizar esplenectomia, com prévia vacinação para germes encapsulados. No pós-operatório imediato, apresentou choque hemorrágico por sangramento visualizado em parede lateral da artéria esplênica, sendo reoperada, com resolução do sangramento. Posteriormente, tomografia de

controle evidenciou trombose de veia porta, sendo iniciada anticoagulação plena. Devido ao sangramento e queda da hemoglobina, foi necessário transfusão com hemácias fenotipadas. Evoluiu com insuficiência respiratória após a transfusão, com diagnóstico de lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão (TRALI), e necessidade de ventilação mecânica invasiva, uso de drogas vaso-ativas esquema de antibiótico ampliado. Na ocasião, ecocardiograma transtorácico foi normal e tomografias evidenciaram status pós-esplenectomia, além de pequena quantidade de líquido livre e pequena coleção organizada medindo aproximadamente 23 mL, bem como focos de consolidação lobular no lobo superior, sugestivos de broncopneumonia. Broncoscopia tinha aspecto sugestivo de congestão pulmonar (mucosa hipervascularizada difusamente e uniformemente). Chegou a receber alta da UTI, porém evoluiu com quadro de febre e anemia, com necessidade de transfusões frequentes, sendo encontrada uma coleção peri-esplênica. Foi realizada drenagem da mesma, cuja cultura evidenciou positividade para *Pseudomonas aeruginosa*. Após antibioticoterapia guiada, seguiu com melhora clínica progressiva. **Discussão:** Ressalta-se o caso clínico de uma paciente com hemoglobinopatia SC, sem prévias complicações, porém com evolução clínica grave e de alta mortalidade: quadros infecciosos em doentes falciformes e reações transfusionais. Estas complicações devem sempre ser atentadas, uma vez que as infecções ainda permanecem como as principais causas de mortalidade, especialmente em países onde há má nutrição, atraso de diagnóstico da hemoglobinopatia, não acesso a esquema vacinal e o desconhecimento da doença por parte do corpo clínico. **Conclusão:** Faz-se necessária a conscientização da doença falciforme e de suas complicações, visando redução da morbimortalidade associada, com melhora da qualidade de vida, minimizando sequelas crônicas.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.207>

SÍNDROME DO LINFÓCITO PASSAGEIRO APÓS TRANSPLANTE HEPÁTICO: DESAFIOS DIAGNÓSTICOS

SLAP Filho^a, FLS Santos^b, MG Duarte^a, WGG Fischer^a, GG Heck^a, JF Lopes^a, AM Carvalho^a, WWF Costa^a, MJS Vasconcelos^a, IA Pessoa^a

^a Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

^b Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto (FUNDHERP), Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

Introdução/Objetivos: A Síndrome do Linfócito Passageiro (SLP) é uma complicação rara do transplante hepático (TH) e requer alta suspeição para diagnóstico. Relatamos um caso para ilustrar o caminho até o diagnóstico e os confundidores que frequentemente estão presentes. **Material/Métodos:** Relato de caso após revisão de prontuário médico. **Resultado/**

Relato: Paciente de 32 anos, tipo B+, sexo feminino, submetida a transplante hepático ortotópico de doador O+ devido a adenoma hepático múltiplo, fazendo uso de tacrolimos e corticoide. No 5° PO, devido a opacidades pulmonares e dessaturação, foi iniciada antibiocoterapia (ATB) com meroopenem e vancomicina, com boa resposta. No 11° PO, apresentou queda de hemoglobina (Hb) com reticulocitose, sem exteriorização de sangramentos. Os exames revelaram bilirubinas totais 2 mg/dL com fração indireta 1,24 mg/dL, haptoglobina 87,6 mg/dL e LDH 446,8 U/L. Não havia esquizócitos na hematoscopia. Foram excluídos sangramentos ocultos com tomografias. Foram repetidas as provas de hemólise (PH), que tornaram-se francamente positivas. O teste direto da antiglobulina (TDA) era positivo 1+ com depósito de IgG e eluato negativo com hemácias (Hc) O. Devido à suspeita de hemólise induzida por droga (HID), foi suspensa a vancomicina, porém não houve incremento de Hb após 4 dias. O TDA foi repetido com resultado positivo 3+ com depósito de IgG. Nos testes pré-transfusionais, a paciente cursou com discrepância ABO (dABO) na prova reversa, com reatividade com Hc B. Foi realizado novo eluato, agora com Hc B, confirmando presença de anticorpo (Ac) anti-B. Confirmado o diagnóstico de SLP, paciente recebeu suporte transfusional com Hc O, com melhora gradual dos índices hematimétricos e redução da necessidade transfusional, sem necessidade de terapia adicional. **Discussão:** A SLP se deve à hemólise mediada por Acs produzidos por linfócitos do doador transferidos junto com o órgão. As PH em pacientes hepatopatas podem ser de difícil interpretação, especialmente no contexto pós-operatório, e requerem monitorização, além de exclusão de complicações cirúrgicas, como hematomas profundos. O uso de ATB e imunossupressores podem causar HID. O TDA pode apresentar intensidade variável durante o curso da SLP. O eluato deve ser realizado com hemácias do mesmo tipo da paciente para flagrar hemólise por Acs dos sistema ABO. O surgimento de dABO pode ser uma pista para o diagnóstico. **Conclusão:** Apesar de rara, a SLP deve ser considerada nos diagnósticos diferenciais de anemia pós TH, devendo-se atentar para os medicamentos em uso, complicações cirúrgicas, reavaliação seriada das PH e eventual surgimento de dABO.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.208>

DENGUE GRAVE COM HEPATOPATIA TRANSITÓRIA E ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE EM PACIENTE PORTADOR DE HEMOGLOBINOPATIA SC: RELATO DE CASO

ACS Santos, SSS Araújo, MGM Freitas,
LB Anastácio

Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, MG, Brasil

Introdução: A dengue é uma doença viral que pode causar desde formas assintomáticas até quadros graves com risco de morte. A hepatopatia transitória (HPT) é uma manifestação rara da dengue grave que se caracteriza por elevação das enzimas hepáticas e da bilirrubina direta. A anemia hemolítica autoimune (AHA) é uma complicação imunológica que pode

ocorrer em pacientes com dengue e se manifesta por hemólise intravascular, Coombs direto negativo e haptoglobina indetectável. As hemoglobinopatias, como a HbSC, podem predispor à anemia hemolítica em pacientes com dengue, devido à fragilidade dos eritrócitos. **Objetivo e método:** Relatar um caso de dengue grave com HPT e AHA em um paciente portador de HbSC, diagnosticado segundo os critérios da Organização Mundial da Saúde. A metodologia utilizada foi a análise de prontuário médico hospitalar. **Caso clínico:** Paciente EEDS, 31 anos, portador de HbSC, sem acompanhamento, internado com quadro de 5 dias de evolução de mialgia, artralgia, dor abdominal e febre (38,9°C). Realizado teste de Dengue NS1 com resultado reagente. Exames laboratoriais iniciais com elevação de AST (1078 U/L), ALT (654 U/L), bilirrubinemia à custa de direta (2,5 mg/dL) e CPK (2369 U/L). Encaminhado da cidade de origem devido à HPT. Paciente evoluiu ao longo de 10 dias com queda importante da hemoglobina (13 g/dL > 7 g/dL) sem sinais de exteriorização. Exames mostraram desidrogenase láctica de 7295 U/L, haptoglobina consumida, Coombs direto não reagente e reticulocitose (9%). Exames indicaram AHA. Paciente evoluiu com melhora progressiva do quadro com hidratação venosa, uso de ácido fólico (devido a sinais de hemólise) e suporte clínico. **Discussão:** Este caso destaca a ocorrência incomum de duas complicações graves da dengue em um paciente com hemoglobinopatia HbSC. A hepatopatia transitória (HPT) pode ser atribuída à ação viral direta nos hepatócitos ou à resposta inflamatória generalizada, que leva à liberação de citocinas pró-inflamatórias e à ativação do sistema imune inato. A anemia hemolítica autoimune (AHA) pode ter sido desencadeada pela formação de anticorpos contra antígenos eritrocitários alterados pelo vírus ou pela ativação do sistema complemento, que causa lise dos eritrócitos. A presença da hemoglobinopatia HbSC intensificou a gravidade da anemia devido à fragilidade dos eritrócitos falciformes, que são mais propensos à lise. Estudos anteriores relataram casos de dengue com AHA em pacientes com outras hemoglobinopatias, como a talassemia e a esferocitose hereditária. A associação entre dengue, AHA e hemoglobinopatias é corroborada por estudos epidemiológicos que mostram uma maior prevalência de anemia em áreas endêmicas de dengue. A complexidade do quadro clínico foi influenciada pela interação entre os elementos virais, imunológicos e genéticos, que determinaram a suscetibilidade e a resposta do hospedeiro à infecção. Esse relato de caso tem como implicações clínicas o reconhecimento precoce das complicações, o monitoramento dos parâmetros hematológicos e hepáticos, a vacinação contra a dengue e o uso de medidas terapêuticas em casos graves. **Conclusão:** A dengue grave pode se manifestar com HPT e AHA, que são complicações potencialmente fatais. Os pacientes com hemoglobinopatias podem ter um maior risco de desenvolver anemia hemolítica em casos de dengue. É importante o reconhecimento precoce dessas situações e o manejo adequado dos pacientes, pois podem impactar na evolução clínica e no prognóstico dos casos.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.209>

SPUR CELL ANEMIA EM PACIENTE COM HEPATOPATIA AVANÇADA: RELATO DE CASO

BC Tan^a, MLR Tan^b, GF Silva^a, RM Miyazima^a, GA Frandoloso^a, FLGM Magalhães^a

^a Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brasil

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

Objetivo: O objetivo deste trabalho é relatar o caso de um paciente cirrose hepática com quadro de anemia de acantócitos (Spur cell anemia). **Materiais e métodos:** Este estudo foi realizado por meio da coleta de dados do prontuário hospitalar do paciente. **Resultados:** Paciente masculino de 38 anos, portador de cirrose hepática Child C de etiologia alcoólica, encaminhado à unidade de emergência do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná do ambulatório de gastroenterologia por quadro de hematomas espontâneos em membros inferiores bilateralmente e em região de membro superior direito. Os exames laboratoriais de admissão demonstravam sinais de hepatopatia avançada, como aumento de bilirrubinas (BT 18,87 mg/dL; BD 7,08 mg/dL), albumina reduzida (2,3 g/dL) e RNI aumentado (2,23), associada a anemia grave (Hb 4,6 g/dL), de padrão hemolítico, com reticulocitose ($229.000/\text{mm}^3$) e aumento de LDH (376 U/L), além redução de fibrinogênio (108 mg/dL). Realizada transfusão de concentrado de hemácias, plasma e crioprecipitado, com estabilização do quadro de hematomas, mas com manutenção da anemia hemolítica, mesmo após transfusões. Descartadas anemias autoimune e hemoglobinúria paroxística noturna. Além disso, foi aventada a possibilidade de Síndrome de Zieve, um importante diagnóstico diferencial de anemia hemolítica nos pacientes hepatopatas. Porém, devido à ausência de icterícia colestática, hiperlipidemia e sem melhora mesmo em abstinência alcoólica, esta possibilidade demonstrou-se menos provável. Realizado esfregaço de sangue periférico, com presença de grande quantidade de acantócitos, sendo feito o diagnóstico de Spur Cell Anemia. Após estabilização clínico laboratorial, paciente recebeu alta, com acompanhamento ambulatorial e encaminhado para transplante hepático. **Discussão:** Anemia de acantócitos ou Spur Cell anemia, está associada a quadros avançados de hepatopatia. As principais teorias em relação a sua patogênese envolvem desarranjos na composição lipídica e proteica na membrana das hemácias, alterando sua fluidez e deformabilidade, acelerando a sua destruição no baço. Os principais achados laboratoriais são de anemia hemolítica e presença de acantócitos no esfregaço periférico e o único tratamento curativo é o transplante hepático. Medidas de suporte que são comumente usadas na doença hepática avançada não parecem alterar o curso e não melhora com a interrupção do uso de álcool. Deve-se evitar ou pelo menos minimizar as transfusões de sangue devido ao risco de sobrecarga de ferro. Um diagnóstico diferencial de anemia hemolítica em pacientes portadores de hepatopatia crônica é a Síndrome de Zieve, que se apresenta com a tríade clássica de anemia, icterícia colestática e hiperlipidemia, sendo a cessação do álcool o tratamento mais eficaz, com os sintomas geralmente desaparecendo em 4 a 6 semanas. **Conclusão:** As anormalidades

hematológicas estão presentes de diversas formas nos pacientes portadores de hepatopatia. Anemia de diversas etiologias ocorre em muitos desses pacientes e a patogênese em cada caso é diferente e é importante sua identificação para iniciar a terapia adequada. Diagnósticos diferenciais a serem avaliados em pacientes hepatopatas com anemia hemolítica são a Spur Cell anemia e a Síndrome de Zieve.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.210>

POTENTIAL CLINICAL APPLICATION OF A FLOW CYTOMETRY METHOD FOR QUANTIFICATION OF FETAL HEMOGLOBIN (HbF) CONTENT IN RED BLOOD CELLS (RBCS) IN SICKLE CELL DISEASE (SCD)

ML Arrojo^{a,b}, JMS Lima^b, MES Santos^a, GM Berbel^a, JPZ Muraroli^a, APRD Zanelli^c, CC Bonaldo^c, PVB Palma^c, ACS Pinto^c, S Kashima^{c,d}, DT Covas^{c,d}, RA Panepucci^{a,c,d}

^a Functional Biology Laboratory (LFBio)

^b Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, Brazil

^c Regional Blood Center, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, Brazil

^d Centro de Terapia Celular (CTC), Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto (FUNDHERP), Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, Brazil

Introduction: Hydroxyurea, the 1st line treatment for SCD, induces HbF, inhibiting polymerization of mutant HbS and cell sickling. However, laboratory tests that assess HbF induction do not quantify the % of effectively protected RBCs (%pRBC), i.e. those with HbF content (cHbF) > 10 pg/RBC. While chromatography (HPLC) determines the HbF% among blood Hb (HbF%), classical flow cytometry (cFC) provides the % HbF+ RBCs (Fcell%), including RBCs with very little HbF. We have developed an unprecedented method of quantitative CF (qFC) that uses an internal cellular control, composed of samples of umbilical cord blood (UCB) and adult blood with known mean HbF contents (MCHbF), allowing the distribution of cHbF/RBC in the population is determined, including the %pRBC. **Aim:** Validate the method and demonstrate its potential clinical application in SCD. **Methods:** The MCHbF of 9 UCB samples were pre-calculated, multiplying the HbF% by the respective MCH obtained with a hematological analyzer, and compared with the MCHbF derived by qFC, in order to evaluate the correlation and linearity of the method. A total of 40 samples from 29 SCD (SS) patients had their hematimetric indices and %pRBC determined. From these, %Fcell (n=27) and HbF% (n=15) were obtained, totaling 12 samples characterized by all methods, which were evaluated for correlation between themselves and with hematimetric data. Hb<9/dL was used to distinguish high (n=18) from low (n=9) clinical risk patients. %Fcell and %pRBC were compared for their ability to

predict high-risk patients, based on the area under the ROC curve (AUC). **Results:** Pre-calculated and qFC-derived MCHbF from UCB samples were significantly correlated (Pearson $r = 0.65$, $p = 0.02$). This correlation improved for fresh samples ($n = 5$; $r = 0.91$, $p = 0.01$), with pre-calculated and qFC-derived MCHbF differing by less than 10%. Of the 12 samples characterized by all methods, all 10 with $HbF\% > 10\%$ had $Fcell > 99\%$. In contrast, $\%pRBC$ correlated strongly and linearly across all $HbF\%$ ($r = 0.89$, $p < 0.0001$). In line, both $HbF\%$ and $\%pRBC$ showed significant positive correlations with RBC counts, Hb, and hematocrit (Hct); and negative correlations with the % reticulocytes (%Ret) and Red Cell Distribution Width (RDW). However, $Fcell$ correlated only with Hct. Considering all 27 samples evaluated, $Fcell$ correlated further only with Hb and RDW; however, $\%pRBC$ was further correlated positively with MCHC, and negatively with WB cells, Ret No, and % immature Ret. Correlations improved for all 40 samples. The potential of $\%pRBC$ to predict high-risk patients was much higher (AUC=0.969, $p < 0.0001$) than that of $Fcell$ (AUC=0.873, $p = 0.0019$), with a sensitivity of 94.4% and a specificity of 88.9%, for $\%pRBC < 65\%$. **Discussion:** The identification of samples with similar $HbF\%$ and distinct $\%pRBC$ (and vice-versa) highlights the unique ability of our qFC method to assess cHbF distribution in the RBC population of these patients. Evaluating consecutive samples from 7 patients, $\%pRBC < 40\%$ in 3 patient samples correctly anticipated an imminent clinical worsening, despite normal $Fcell$ and hematimetric indices. **Conclusion:** Our results demonstrate an improved ability of the qFC method to stratify SCD patients, strongly suggesting its potential as a marker to predict patients at risk of vaso-occlusive events.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.211>

ESTUDOS EM ANDAMENTO FASE IB E IIA: CROSSWALK-A E CROSSWALK-C, RANDOMIZADOS E CONTROLADOS POR PLACEBO - CROVALIMABE NO TRATAMENTO E PREVENÇÃO DE EPISÓDIOS VASO-OCCLUSIVOS NA DOENÇA FALCIFORME

MA Salvino^a, B Antmen^b, FC Asirwa^c, S Chonat^d, L Franceschi^e, P Eleftheriou^f, A Inati^g, J Mahlangu^h, E Nurⁱ, S Payá-Pernía^j, A Charania^k, D Gradinaru^l, A Hsia^m, T Perretti^l, S Sreckovic^m, P Bartolucciⁿ

^a Hospital São Rafael, Programa de Pós Graduação em Medicina e Saúde (PPGMS), Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA, Brasil

^b Departamento de Hematologia Pediátrica, Hospital Adana Acibadem, Adana, Turquia

^c Instituto Internacional do Câncer (ICI), Eldoret, Quênia

^d Department of Pediatrics, Emory University School of Medicine and Aflac Cancer and Blood Disorders Centre, Children's Healthcare of Atlanta, Atlanta, Estados Unidos

^e Medicina Interna, Azienda Ospedaliera di Verona-Policlinico G.B. Rossi, Verona, Itália

^f University College London Hospital, Londres, Reino Unido

^g Escola de Medicina da Universidade Libanesa Americana, Byblos, e NINI Hospital, Trípoli, Líbano

^h Centro de Cuidados Integrados de Hemofilia, Hospital Charlotte Maxeke Johannesburg e Universidade de Witwatersrand e NHLS, Joanesburgo, África do Sul

ⁱ Amsterdam UMC, Amsterdã, Países Baixos

^j Servicio de Hematología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Sevilla, Espanha

^k F. Hoffmann-La Roche Ltd, Londres, Reino Unido

^l F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basileia, Suíça

^m Genentech, Inc., South San Francisco, Estados Unidos

ⁿ Service de Médecine Interne, CHU Henri Mondor, Creteil, França

Introdução: Na doença falciforme (DF), uma mutação pontual no gene da beta-globina resulta na produção de hemoglobina S (HbS), que pode polimerizar-se após desoxigenação. A polimerização distorce a membrana dos glóbulos vermelhos e gera eritrócitos falciformes, contribuindo para oclusões microvasculares que podem manifestar-se através de crises vaso-oclusivas agudas e dolorosas (CVOs). Para pacientes (pts) com DF 70% das visitas às emergências e 90% das hospitalizações estão relacionadas a CVOs. Apesar de tratamentos existentes para prevenção de CVO, morbidade e mortalidade permanecem consideráveis; o tratamento da CVO aguda é limitado a cuidados de suporte. Dados não clínicos relacionam a desregulação do complemento na fisiopatologia da DF, incluindo vaso-oclusão, hemólise, inflamação, trombogenicidade, ativação endotelial e lesões de órgãos. Crovalimabe (Crova) é um anticorpo monoclonal anti complemento C5 que permite adm SC de baixo volume após dose IV inicial. Descrevemos 2 estudos randomizados, controlados por placebo avaliando Crova em pts com DF: CROSSWALK-a (fase 1b; NCT04912869) e CROSSWALK-c (fase 2a; NCT05075824) com centros abertos atualmente no Brasil. **Objetivos:** CROSSWALK-a avalia segurança de Crova no manejo de CVOs agudas não-complicadas. CROSSWALK-c avalia eficácia e segurança de Crova como terapia adjuvante na prevenção de CVOs. **Métodos:** Pts 12-55 anos, pesando ≥ 40 kg, diagnosticados com DF (HbSS homozigótica ou talassemia heterozigótica HbS/ β^0), vacinados contra N. meningitidis, H. influenzae tipo B e S. pneumoniae são elegíveis. Terapias concomitantes para DF são permitidas. CROSSWALK-a: Pts com CVO aguda não complicada necessitando hospitalização e opióides parenterais, histórico de ≤ 10 CVOs nos 12 meses pré-randomização. Pts elegíveis serão randomizados 2:1 para dose única IV peso-dependente de Crova ou placebo, monitorados na hospitalização e durante observação por 84 dias, seguido de acompanhamento de segurança por 322 dias (10,5 meses). O objetivo principal do CROSSWALK-a é avaliar a segurança até Dia 84, incluindo: Incidência e gravidade de eventos adversos, Incidência e gravidade de reações relacionadas à infusão e hipersensibilidade, Alterações em sinais vitais e resultados de exames laboratoriais específicos. Serão avaliados também eficácia, farmacocinética (PK), farmacodinâmica (PD),

imunogenicidade e biomarcador exploratório. CROSSWALK-c: São elegíveis Pts com 2-10 CVOs nos 12 meses pré-randomização e serão randomizados 1:1 para receber doses diferenciadas, peso-dependentes de Crova ou placebo, consistindo em doses iniciais (IV: Dia 1; SC: Dia 2 e semanalmente nas Semanas 2-4) e doses mensais de manutenção SC nas Semanas 5-49 em 48 semanas de tratamento. O objetivo principal do CROSSWALK-c é avaliar eficácia de Crova vs placebo até 48 semanas, com base na Taxa anual de CVOs manejadas em ambientes hospitalares. Principais objetivos secundários de eficácia são: Taxas anuais de CVOs domiciliares, síndrome torácica aguda, dias de hospitalização para manejo de CVOs, Fadiga relatada por pacientes adultos. Parâmetros de segurança, farmacocinética, farmacodinâmica, imunogenicidade e biomarcador exploratório também serão avaliados. Resultados iniciais serão publicados após o readout do estudo.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.212>

EVIDÊNCIAS DE ESTRESSE E HEMATOPOIESE INEFICAZ INDUZIDOS POR HIDROXIUREIA EM PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME

Y Teixeira ^{a,b}, J Milhomens ^{a,c}, C Bonaldo ^a, P Palma ^a, DT Covas ^{a,c}, S Kashima ^{a,c}

^a Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto (FUNDHERP), Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

^b Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto (FFCLRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

^c Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

A hidroxiureia (HU) é um medicamento que aumenta os níveis de hemoglobina fetal nos eritrócitos, diminuindo complicações clínicas como vasclusão, hemólise e inflamação sistêmica associadas à anemia falciforme (AF). Contudo, a HU interfere em aspectos essenciais do nicho hematopoietico, como a proliferação, a renovação e a diferenciação das células-tronco e progenitoras hematopoéticas (CTPHs). Isso limita as perspectivas de sucesso em procedimentos como o transplante de células-tronco e a terapia gênica, que são as únicas abordagens terapêuticas curativas. Considerando a falta de estudos na caracterização detalhada das CTPHs na AF, este estudo avaliou a integridade imunofenotípica das populações de CTPHs circulantes em pacientes com AF, tratados (HU, n = 10) ou não (CT, n = 7) com HU. Para tanto, as células mononucleares do sangue periférico (PBMNC) de pacientes e doadores saudáveis (HD, n = 5) foram isoladas por gradiente de densidade e avaliadas por citometria de fluxo, utilizando um painel de anticorpos específico para CTPHs, além das moléculas CD49d e CD235a. A análise estatística foi conduzida por meio do teste de Kruskal-Wallis e do teste de comparações múltiplas de Dunn ($p < 0.05$). A contagem total de células viáveis CD34 é maior nos grupos com AF,

sendo que o grupo HU apresentou a maior mediana. Os níveis de células CD34CD49d são maiores entre os pacientes dos grupos CT e HU. No que diz respeito ao compartimento de progenitores hematopoieticos multipotentes (HMC), também foram observadas diferenças significativas na contagem total entre pacientes tratados com HU e controles ($p < 0.01$). As HMCs positivas para CD49d são mais frequentes no grupo CT, enquanto CD235a é mais presente no grupo HU. Ao analisar especificamente as células-tronco hematopoéticas (HSC), observou-se que, diferentemente dos pacientes, os indivíduos controle não apresentam essas populações no sangue periférico, indicando que a presença dessas células na circulação é uma característica inerente à AF. Além disso, a mediana da quantidade de células HSCs positivas para CD49d e CD235a também é maior nos grupos CT e HU do que no grupo HD. Tendo em vista que o CD49d é um marcador de adesão e cinética hematopoietica, sua presença em maior quantidade nas células-tronco indica uma hematopoiese possivelmente ineficaz. Já a presença do CD235a junto ao marcador CD34 está relacionada com uma diferenciação celular acelerada. Esses achados evidenciam uma heterogeneidade imunofenotípica nas CTPHs nos indivíduos com AF e, principalmente, uma contribuição da HU para essas alterações. Além disso, mostram que parte das células envolvidas na hematopoiese desses indivíduos pode estar comprometida e, portanto, inadequada para terapias que envolvam edição gênica. Nas próximas etapas, ensaios para avaliação da capacidade de proliferação e diferenciação *in vitro* dessas populações e grupos de pacientes deverão ser executados para testar a funcionalidade das células sob a influência da HU. **Financiamento:** FUNDHERP, CTC/FAPESP (2013/08135-2), FAPESP (2022/09643-0), INCTC/CNPq (465539/2014-9).

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.213>

ANÁLISE DA PERCEPÇÃO DOS ESTUDANTES DA ÁREA DA SAÚDE ACERCA DA ANEMIA FALCIFORME

ICLS Lordelo, GPS Carvalho, WS Silva, POS Almeida

Universidade Tiradentes, Aracaju, SE, Brasil

Objetivo: Analisar a percepção dos estudantes da área da saúde acerca da Anemia Falciforme. **Material e métodos:** O estudo foi realizado através de uma análise transversal, analítica e descritiva, com aplicação de TCLE (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido) e questionário aos alunos da área da saúde de uma Universidade da cidade de Aracaju, estado de Sergipe. Após a organização e agrupamento dos dados coletados quanto aos níveis de conhecimentos dos estudantes, foi feita a análise descritiva por meio do cálculo de médias, desvios – padrão e medianas ainda com o programa Microsoft Excel. **Resultados:** Dentre os 181 acadêmicos da área da saúde que foram entrevistados, 126 (69,6%) eram mulheres, 130 (71,8%) tinham faixa etária entre 21 e 30 anos. Com relação ao curso de graduação, 116 (64,1%) cursavam medicina, 42 (23,2%) biomedicina, 15 (8,3%) farmácia, 4 (2,2%) enfermagem e os demais cursos somaram 4 (2,4%). De acordo com os

períodos da graduação, 121 (66,8%) tinham cursado pelo menos a metade da graduação e 60 (33,2%) estavam ainda em períodos iniciais dos seus respectivos cursos. Ao analisar o conhecimento sobre anemia falciforme, 87 (48,1%) referiram que o conhecimento ofertado era suficiente, 50 (27,6%) insuficiente e 44 (24,3%) não souberam responder. Verificou-se que mais de um quarto dos acadêmicos entrevistados classificaram como insuficiente o conhecimento acerca da anemia falciforme até o presente estágio do curso que se encontravam. O item de maior escolha foi o primeiro em que classificava a anemia falciforme em sua etiologia hereditária, correspondendo a 175 (96,7%) respostas corretas. Os itens que tiveram maior divergência entre as respostas foram os que falavam sobre a sintomatologia, os quais mais da metade dos respondentes (57,5%) não sabiam quais dos sintomas não faziam parte do quadro clínico clássico desta doença; o segundo item com maior divergência foi o que tratava sobre as complicações da anemia falciforme, em que 112 (62%) dos alunos não sabia qual das alternativas não correspondia as alterações mais frequentes em portadores desta doença; o terceiro item com maior divergência entre as respostas correspondia às estratégias de redução de risco para os portadores de anemia falciforme, em que 124 (68,5%) dos estudantes não sabiam qual das alternativas não correspondia a uma medida redutora de danos aos pacientes. Entretanto, o maior índice de erros correspondia ao tratamento em que apenas 48 (26,5%) souberam qual a principal medida terapêutica para a doença. **Discussão:** A heterogeneidade étnica no Brasil contribui para a predominância de doenças falciformes e assim estudos epidemiológicos tem demonstrado os índices de mortalidade por anemia falciforme no Brasil. A exemplo, Mota e colaboradores, 2022, demonstraram que a anemia falciforme apresentou mortalidade crescente em 21 anos analisados, despertando o alerta aos profissionais de saúde e gestores. **Conclusão:** Estudantes da área da saúde apresentaram desempenho satisfatório no conhecimento sobre aspectos básicos da anemia falciforme, entretanto manifestações clínicas e tratamento precisam ser enfatizados para melhorar condutas diagnósticas e terapêuticas dos futuros profissionais. Reflexões sobre abordagens acadêmicas acerca do tema precisam ser feitas, com a possibilidade de se desfazer lacunas entre o cuidado do paciente com a hemoglobinopatia S e sua expectativa de vida.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.214>

PERFIL IMUNOHEMATOLÓGICO DAS ANEMIAS HEMOLÍTICAS AUTOIMUNES NO HEMOCENTRO COORDENADOR DO ACRE

RNA Jesus^a, RCA Carvalho^a, JA Kitano^a, LHL Bastos^a, DC Smielewski^a, IMS Lima^a, CB Pimentel^b, TCP Pinheiro^{a,b}

^a Universidade Federal do Acre (UFAC), Rio Branco, AC, Brasil

^b Centro de Hematologia e Hemoterapia do Acre (HEMOACRE), Rio Branco, AC, Brasil

Introdução/Objetivos: A Anemia Hemolítica Autoimune (AHAI) é caracterizada pela diminuição na sobrevivência das

hemácias, devida à hemólise mediada por anticorpos. O processo ocorre por ligação de anticorpos a antígenos eritrocitários com possibilidade de ativação do sistema complemento e remoção das hemácias pelo sistema retículo endotelial. As AHAI podem ser primárias, secundárias ou idiopáticas, conforme sua etiologia. Também podem ser caracterizadas em frias, quentes ou mistas, de acordo com a natureza do anticorpo envolvido. Este resumo teve por objetivo avaliar o perfil imunohematológico das anemias hemolíticas autoimunes em pacientes no hemocentro coordenador do Acre. **Material e métodos:** Trata-se de estudo observacional retrospectivo, com dados coletados dos resultados dos estudos imunohematológicos realizados em pacientes no hemocentro coordenador do Acre (HEMOACRE), no período de 01/12/2022 a 31/05/2023. Todos os estudos imunohematológicos do estado são conduzidos no hemocentro coordenador e, em todos os casos, foram realizados minimamente, os seguintes testes: Tipagem ABO/Rh, Teste Direto da Antiglobulina Humana (TAD), fenotipagem IgG, IgA, IgM, C3c e C3d, Pesquisa de Anticorpos Irregulares (PAI), autocontrole e fenotipagem eritrocitária (sempre que possível). Dependendo dos resultados, outros testes foram empregados. **Resultados:** No período do estudo, foram realizados 21 estudos imunohematológicos em pacientes, dos quais 20 apresentaram diagnóstico de AHAI, com maior prevalência do anticorpo IgG isoladamente (40%). IgG com IgA, IgM e C3 foram encontrados em 25%, IgG com C3 em 20%, IgG com IgM e C3 em 10% e IgG com IgA e C3 em 5%. **Discussão:** Embora estudos imunohematológicos já sejam realizados no hemocentro há muito tempo, nos últimos meses houve um investimento em novas técnicas no laboratório de imunohematologia clínica. A AHAI é uma condição relativamente rara e a confirmação de 20 casos em 6 meses no HEMOACRE é relevante. A anemia hemolítica autoimune quente, ou seja, provocada por anticorpos IgG, foi a mais frequente, conforme retratado em literatura. O anticorpo IgA foi evidenciado numa quantidade expressiva dos estudos. **Conclusão:** Os estudos imunohematológicos são importantes para a condução clínica de alguns pacientes e, por isso, sua realização com todas as técnicas disponíveis é fundamental.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.215>

VALIDAÇÃO DO MODELO DE CAMUNDONGOS TRANSGÊNICOS COM ANEMIA FALCIFORME ADQUIRIDOS E CRIADOS NO BIOTÉRIO DO IGM/FIOCRUZ-BA

SCMA Yahouédéhou^{a,b}, SS Santana^{a,c}, ABO Lima^a, VSM Junior^d, VV Maffili^d, VA Fortuna^e, MS Goncalves^{a,b}

^a Laboratório de Investigação em Genética e Hematologia Translacional, Instituto Gonçalo Moniz (IGM), Salvador, BA, Brasil

^b Laboratório de Pesquisa em Anemias, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA, Brasil

^c Faculdade de Biomedicina, Universidade Católica do Salvador, Salvador, BA, Brasil

^d Biotério, Instituto Gonçalo Moniz (IGM), Salvador, BA, Brasil

^e Laboratório de Imunologia e Biologia Molecular, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA, Brasil

A anemia falciforme (AF) é uma das doenças monogênicas hereditárias mais comum no mundo. Os indivíduos com AF apresentam diversas manifestações clínicas, como síndrome torácica aguda, acidente vascular cerebral, infecção, priapismo e úlcera de perna. Para melhor entender a fisiopatologia da AF bem como avaliar a eficácia terapêutica de alguns medicamentos, vários ensaios *in vitro* e *ex vivo* têm sido realizados. Apesar de esses serem importantes, faz-se necessário também a realização de estudos *in vivo* em modelo de camundongos com AF. Dessa forma, o objetivo do presente estudo foi de validar o modelo de camundongos transgênicos com AF, recentemente adquirido pelo nosso grupo de pesquisa, em criação no biotério do IGM/Fiocruz-BA. Foram utilizados camundongos machos humanizados com AF (HbSS, n=6) e controles (HbAA, n=6) da linhagem B6; 129 conhecidos como modelo Townes. Os animais foram pesados individualmente e submetidos à coleta de sangue venoso por punção mandibular para posterior análise do perfil laboratorial (hemograma). Além disso, após a coleta de sangue, os animais foram eutanasiados e submetidos à coleta de diferentes órgãos. O teste t independente e Mann-Whitney foram realizados para avaliar a diferença estatística entre as médias/medianas das variáveis quantitativas dos dois grupos, considerando $p < 0,05$ como estatisticamente significativo. A análise dos dados não demonstrou diferença significativa entre os pesos dos camundongos HbSS ($25,67 \pm 2,50$ g) e HbAA ($27,25 \pm 0,61$ g) utilizados nesse estudo. Os camundongos HbSS apresentaram redução da concentração de hemoglobina, contagem de hemácias, hematócrito e concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) em comparação aos HbAA ($11,50 \pm 1,08$ vs. $14,90 \pm 0,61$ g/dL, $p < 0,0001$; $8,37 \pm 1,22$ vs. $10,49 \pm 1,41 \times 10^6$ /mL, $p < 0,05$; $38,37 \pm 2,22$ vs. $45,67 \pm 1,86$ %, $p < 0,01$; $29,93 \pm 0,79$ vs. $32,63 \pm 2,08$ %, $p < 0,05$; respectivamente). Além disso, os camundongos HbSS apresentaram aumento das contagens de leucócitos, linfócitos e neutrófilos quando comparados com os controles (64.673 ± 37.923 vs. 13.483 ± 2.635 /mL, $p < 0,01$; 51.665 ± 34.218 vs. 12.284 ± 2.505 /mL, $p < 0,01$; 8.764 ± 4.387 vs. 1.101 ± 357 /mL, $p < 0,01$; respectivamente). Ao realizarmos a análise macroscópica dos órgãos de interesse (pulmões, baço, fígado, rins, testículos, cérebro e coração), foi possível observar diferença no tamanho e/ou na cor do fígado e baço dos camundongos HbSS e HbAA. Os camundongos HbSS apresentaram aumento discreto do fígado e esplenomegalia em comparação aos normais. Esses dados corroboram estudo prévio e validam o modelo de camundongos transgênicos com AF (modelo Townes – HbSS) que têm sido reproduzidos no biotério do IGM, ampliando a possibilidade de geração de novas perguntas científicas.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.216>

ANÁLISE DAS MUTAÇÕES PATOGENICAS CLINICAMENTE ACIONÁVEIS ENCONTRADAS EM COORTE DE COM DOENÇA FALCIFORME

VR Souza, CL Dinardo

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

O programa Transomics for Precision Medicine (TOPMed) do NHBLI realizou o sequenciamento completo do genoma para indivíduos de coortes com caracterização de alta qualidade de fenótipos específicos. O sequenciamento completo do genoma (WGS – Whole genome sequencing) tem a capacidade de identificar variantes genéticas que podem ter implicações para a saúde dos participantes, como a identificação de variantes que denotam maior risco de câncer ou doenças cardíacas que justifiquem triagem ou intervenção precoce. O Colégio Americano de Genética Médica e Genômica (American College of Medical Genetics and Genomics - ACMG) definiu uma lista de mutações patogênicas clinicamente acionáveis, ou seja, mutações que contribuem diretamente para o desenvolvimento da doença e que devem ser informadas ao paciente portador para que ele possa buscar atendimento de profissionais adequados. Todas as doenças associadas às mutações patogênicas do ACMG podem ser tratadas ou identificadas precocemente após a notificação. O programa Transomics for Precision Medicine (TOPMed) do NHBLI realizou o sequenciamento completo do genoma para indivíduos de coortes com caracterização de alta qualidade de fenótipos específicos. Isso incluiu ampla coorte brasileira de pacientes com doença falciforme, com 2.793 indivíduos. O objetivo deste trabalho é descrever as mutações clinicamente acionáveis mais frequentes na população de pacientes com doença falciforme, que progressivamente ganha em sobrevivência com avanço do transplante de células progenitoras e terapia gênica. Metodologia: Sequenciamento de genoma completo foi realizado pela plataforma Illumina de 2.793 pacientes com doença falciforme brasileiros. Foi realizada anotação envolvendo os genes e mutações definidas como patogênicas pelo ACMG. Resultados preliminares: 60 participantes (de total de 2.793) apresentaram resultados clinicamente acionáveis em 18 diferentes genes, sendo esses MAX, LDLR, DSG2, GAA, MYH7, ATP7B, BTB, CASQ2, MUTYH, SDHB, SMAD4, MYBPC3, GAA, BRCA1, BRCA2, PALB2, PKP2, SCN5A. Estes genes estão relacionados a doenças cardiovasculares e oncológicas. **Discussão e conclusão:** 2% dos pacientes brasileiros com doença falciforme apresentaram resultados genéticos clinicamente acionáveis envolvendo risco de doenças cardiovasculares com risco de arritmias e morte súbita e doenças oncológicas preveníveis. Os resultados serão retornados ao paciente. Este trabalho ressalta o dever de retornar aos pacientes estes tipos de resultados quando da realização de estudos de exoma ou de genoma completo.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.217>

ASSOCIAÇÃO ENTRE POTENCIAL HEMOGLOBINA CAMDEN E BETA TALASSEMIA: RELATO DE CASO

CCK Dumke^a, LR Pereira^b,
CR Bonin-Domingos^b

^a Centro de Hematologia e Hemoterapia do Paraná
(HEMEPAR), Curitiba, PR, Brasil

^b Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas
(IBILCE), Universidade Estadual Paulista Júlio de
Mesquita Filho (UNESP), São José do Rio Preto, SP,
Brasil

Relato: Masculino, 3 meses de idade, com exame do pezinho indicando presença de hemoglobina F e hemograma normal. Foi encaminhada também uma amostra da mãe, 23 anos, com hemograma normal, eletroforese alcalina AA, com HPLC com 97% de hemoglobina anômala. Foram investigadas hemoglobinopatias a partir de exames de triagem básica – resistência globular osmótica (positivo), eletroforese de hemoglobinas alcalina (AF), eletroforese de hemoglobinas ácida (F + anômala), eletroforese de cadeias alcalina (mutante de cadeia beta), HPLC Premier Resolution® e HPLC ultra² da empresa Trinity Biotech (A₂ ausente, F em 21,2% + variante em 84,2%), análise de morfologia eritrocitária (microcitose e poiquilócitose). A partir desses dados coletados, foram pesquisados diferentes tipos de hemoglobinas variantes de cadeia beta que pudessem ter o mesmo perfil cromatográfico apresentado pelo sistema Premier Resolution®, o que não trouxe exatamente um resultado. Foi iniciada então a busca a partir do tempo de retenção (RT=1,188) nos registros fornecidos pela empresa. A partir disso, foram encontradas duas possíveis hemoglobinas que corresponderiam à esses aspectos e estas tinham, na literatura, registros cromatográficos do outros equipamento, Ultra². Com essa comparação, foi inferido que a hemoglobina corresponderia à hemoglobina Camdem. **Discussão:** por se tratar de uma hemoglobina variante de cadeia Beta, o esperado é que esse indivíduo tenha uma fração de suas hemoglobinas como sendo A₂ e o remanescente sendo Camden e Fetal. Contudo, foi encontrada uma grande porcentagem de hemoglobina variante (84,2%) e ausência de hemoglobina A₂. Esse fato, considerando a mutação de cadeia beta, resultou na pesquisa de beta talassemia, que se trata de uma doença causada pela diminuição da produção de cadeias beta pelo organismo. Dessa forma, apenas a cadeia Beta mutante seria produzida, levando à formação apenas de hemoglobina variante. Esse fato foi investigado por biologia molecular, pela técnica de PCR alelo específica. Foram investigadas às mutações mais CD39, IVSI-1, IVSI-6 e IVSI-110. Destas, foi encontrada em heterozigose a mutação CD39. **Conclusão:** tendo em vista os dados apresentados, mais especificamente os dados cromatográficos e os dados moleculares, podemos afirmar então que esse paciente possui uma associação entre beta talassemia e produção de hemoglobina Camden.

PLEIOTROPIC EFFECT OF POLYMORPHISMS IN THE BCL11A GENE IN INDIVIDUALS WITH SICKLE CELL ANEMIA

AMJ Oliveira^a, LM Fiuza^a, CVB Figueiredo^a,
CC Guarda^a, RP Santiago^a,
SCMA Yahouédéhou^{a,b}, SP Carvalho^a,
IM Lyra^c, MS Goncalves^{a,b}

^a Laboratório de Investigação em Genética e
Hematologia Translacional, Instituto Gonçalo Moniz
(IGM), Salvador, Brazil

^b Laboratório de Pesquisa em Anemias, Faculdade
de Farmácia, Universidade Federal da Bahia
(UFBA), Salvador, Brazil

^c Hospital do Subúrbio, Salvador, Brazil

Sickle cell anemia (SCA) is one of the types of sickle cell disease (SCD), which is characterized by hematological events such as hemolysis and endothelial damage that culminate in vaso-occlusion, leading to the appearance of several clinical manifestations. SCD is the result of erythrocyte alteration conditioned by a mutation in the HBB gene that leads to the formation of hemoglobin S (HbS). Fetal hemoglobin (HbF) is known to positively affect the clinical condition of individuals with SCA, by interfering with the role of HbS in erythrocyte alteration. Genetic polymorphisms are known to positively modulate clinical phenotypes of SCD, with the BCL11A gene being an important marker in this regard. However, polymorphisms in the BCL11A gene have been described as negatively change the clinical status of patients with SCD. The aim of this present study was associate laboratory biomarkers in the presence of polymorphisms rs766432 (C>A) and rs6732518 (C>T) in the BCL11A gene. Hematological and biochemical markers were investigated by automated methods and genetic markers were identified by polymerase chain reaction and Restriction Fragment Length Polymorphism (PCR-RFLP) techniques. Statistical analyses were performed using the GraphPad Prism software, version 9.0. HbF showed a statistically significant association in the presence of the rs766432 polymorphism (p = 0.0306) as well as simultaneously with the rs6732518 polymorphism (p = 0.0302), and HbS concentration (p = 0.0464). The concentration of hemoglobin (Hb) (p = 0.0008), hematocrit (Ht) (p = 0.0243) (p = 0.0329) and red blood cell count (RBC) (p = 0.0069) (p = 0.00466) were high in the presence of polymorphisms. Total (p = 0.0264) and direct (p = 0.0039) bilirubin concentration showed lower values in the presence of the rs766432 polymorphism, as well as in the co-inheritance of both polymorphisms (p = 0.0073) (p = 0.0154). High concentrations of HDL cholesterol were associated with the presence of the variant allele of the polymorphism rs766432 (p = 0.0402) and high levels of alpha1-antitrypsin were associated with the presence of the variant allele of the polymorphism rs6732518 (p = 0.0320). There was no correlation between HbF and HDL (r = 0.03705). It is concluded that polymorphisms in the BCL11A locus are important for the variation in HbF levels, and that they may have a pleiotropic effect by determining laboratory parameters not related thus hemoglobin.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.218>

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.219>

AVALIAÇÃO DE BIOMARCADORES DA VIA TROMBOINFLAMATÓRIOS E DE COMPLICAÇÕES RENAI NOS PACIENTES COM DOENÇA FALCIFORME

SS Soares, SM Santiago, VP Nembri, L Maya, L Britto, CA Leite, MDGC Souza, NR Villela, AR Soares

Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: A doença falciforme (DF) é uma hemoglobinopatia hereditária causada por mutação no gene da cadeia beta-globina, com produção de Hemoglobina S (HbS) e mudança na morfologia da hemácia, que predispõe a dano endotelial, a estase sanguínea e a vaso-oclusão. Houve redução da mortalidade por complicações agudas da DF, nas últimas décadas, mas temos observado maior incidência de lesões orgânicas crônicas, que parecem estar associadas ao estado inflamatório crônico e ao aumento da ativação da coagulação. Nesse estudo, foi avaliado o perfil dos marcadores tromboinflamatórios e a prevalência de complicações renais nos pacientes com DF acompanhados em um Hospital Universitário. **Métodos:** Foram incluídos os pacientes com 18 anos ou mais, sem episódios de crise vaso-oclusiva ou outra intercorrência clínica no mês anterior. São coletadas durante exames de rotina ambulatorial amostras de sangue total para avaliação de biomarcadores inflamatórios (IL-1, IL-1b, IL-6, IL-8, MCP-3, MIP-1, TNF-alfa, sCD40L, sVCAM-1, ICAM-1 e ET-1) e marcadores de geração de trombina (fibrinopeptídeo A, fragmento1+2 e complexo trombina-antitrombina) e amostra isolada de urina para dosagem de albumina e creatinina urinárias. **Resultados:** De 05 a 09/22, 42 pacientes foram incluídos, com mediana de idade de 29 anos (18-59), 60% do sexo feminino e 79% com genótipo SS. Menos da metade (45%) dos pacientes usam hidroxiureia regularmente há mais de 6 meses. As complicações presentes com maior frequência foram síndrome torácica aguda (52,4%), colelitíase (47,6%) e osteonecrose avascular (28,6%). Procuraram atendimento devido a CVO no ano anterior à coleta 47,6% dos pacientes. O perfil laboratorial mostra que 7 pacientes (16,8%) apresentam redução da TFG. Já na avaliação da relação albumina/creatinina urinárias realizada em 31 pacientes, 8 (25,8%) apresentaram microalbuminúria e 7 (22,6%) apresentam albuminúria. Na avaliação da relação proteína/creatinina urinárias realizada em 33 pacientes, 9 (27,3%) apresentam proteinúria, sendo os mesmos pacientes que apresentam albuminúria, excetuando-se um paciente que não teve albumina urinária dosada e um paciente que apresenta microalbuminúria com resultado próximo ao limite superior de 300 mg/g de creatinina. As amostras coletadas até este momento apresentam D-dímero acima do valor de referência de 500 ng/mL FEU (unidades equivalentes de fibrinogênio). A mediana do nível sérico de D-dímero em 39 amostras foi de 1.311 ng/mL (544-14720). Complexo trombina-antitrombina dosado em 27 amostras apresentou mediana de 5,64 ng/mL (2,57-11,27). Já os resultados dos níveis de fibrinogênio em sua maioria estão dentro dos níveis de referência, com mediana de 326 mg/dL (188-597), com 6 pacientes apresentando níveis acima de 400 mg/dL. **Discussão:** Os resultados preliminares da relação

albumina/creatinina mostram que quase metade dos pacientes apresentam algum grau de albuminúria, indicador precoce de doença renal crônica. Os marcadores plasmáticos da coagulação que estão disponíveis até o momento estão aumentados. Todos os pacientes avaliados apresentam D-dímero acima do valor de referência. Complexo trombina anti-trombina (TAT) apresentou mediana de 5,64 ng/mL (2,57-11,27). **Conclusão:** Os resultados preliminares estão de acordo com os dados encontrados na literatura, que descrevem que os pacientes com DF apresentam aumento de marcadores sugestivos de estado de hipercoagulabilidade e maior prevalência de microalbuminúria e albuminúria.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.220>

INTERNAMENTO PELA DOENÇA HEMOLÍTICA PERINATAL EM PERNAMBUCO, 2018 A 2022

WES Melo^{a,b}, KSC Barros^a, RG Vasconcelos^a, GM Cavalcante^{a,b}, ICA Siqueira^b

^a Faculdade Medicina do Sertão, Arcoverde, PE, Brasil

^b Escola Superior de Saúde de Arcoverde (ESSA), Autarquia de Ensino Superior de Arcoverde (AESA), Arcoverde, PE, Brasil

Introdução: A doença hemolítica perinatal (DHPN) é uma anemia hemolítica, resultante da incompatibilidade sanguínea entre uma mãe Rh D negativa e um feto Rh D positivo. Após o contato da mãe com as hemácias do feto por diversos fatores, pode ocorrer a ativação do sistema imunológico materno, desencadeando a produção de anticorpos contra as hemácias fetais. **Objetivo:** Descrever os casos da Doença Hemolítica do Feto e do Recém-nascido em Pernambuco no período de 2018 a 2022. **Método:** Estudo descritivo, a partir de dados secundários fornecidos nas bases de dados do sistema de informações hospitalares do SUS (SIH/SUS), tabulados através do programa Tabwin e processados pelo programa Excel. **Resultados:** Registraram-se 439 internações no SIH-SUS no período, a maioria na I Gerência Regional de Saúde, em Recife-PE; destes, 221 eram do sexo masculino, raça/cor com predomínio em pessoas pardas com 186 casos. Vale ressaltar que em 223 casos não foi preenchida a informação de raça/cor, fato que pode prejudicar a análise desse item. A média de permanência foi de 3,9 dias, com custo médio de R\$ 330,61 cada internamento e valor total de 145.135,36. **Discussão:** Pernambuco figura como o 9º estado do Brasil em internamentos por DHPN (São Paulo e Bahia lideram). Não ocorreram registros de óbitos pela afecção no período analisado em Pernambuco, no entanto, o Brasil registrou 56 óbitos, sendo São Paulo o estado líder nesse desfecho. Em relação à série histórica, o país registrou diminuição de internamentos desde 2019. A classificação sanguínea e pesquisa de anticorpos irregulares é preconizada na rotina pré-natal no Brasil e, se realizadas de maneira correta e para todas as gestantes, podem prevenir a ocorrência da DHPN. Aliado a isso, Baiochi e Nardozza (2009) afirmam que são avanços as melhorias nos materiais e na qualidade do sangue transfundido, que, em conjunto, têm elevado a sobrevivência de fetos acometidos. Os autores

afirmam também que a correta aplicação da profilaxia com uso do anti-D é resolutive e com potencial para reduzir os casos de aloimunização. **Conclusão:** O correto seguimento dos protocolos de exames de pré-natal, aliados ao atendimento e reconhecimento da DHPN nas maternidades ou serviços de parto auxiliam a prevenção e manejo da afecção. A redução dos números de internamento, ano após ano, apontam para melhorias na condução do pré-natal, mas ainda há muito a ser feito para que fetos deixem de padecer desse problema, que, nos casos mais graves, podem evoluir para óbito.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.221>

COVID-19 - HEMATOLOGIA GERAL

FREQUENCY OF POLYMORPHISMS IN THE HFE GENE (H63D, C282Y E S65C) IN PATIENTS WITH COVID-19

TF Ribeiro, CRB Domingos, TDS Rodrigues, FH Borin

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP), Botucatu, Brazil

Objectives: Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is caused by a novel beta-coronavirus (SARS-CoV-2) and is characterized by a diverse clinical severity. The infection process of SARS-CoV-2 leads to a substantial increase in pro-inflammatory cytokines, contributing to damage of lung epithelial cells. Hereditary hemochromatosis (HH) is a disease characterized by excessive iron in the blood, and individuals with polymorphisms in the HFE gene (H63D, C282Y e S65C) have alterations in iron metabolism, which further exacerbate the inflammatory process. This study aims to investigate the association between HFE gene inheritance and the severity of the disease in patients with COVID-19. **Methodology:** Blood samples were collected from 87 adults diagnosed with COVID-19 and categorized based on disease severity, mild, moderate and severe. Molecular analysis was conducted to confirm the presence of mutations in the HFE gene (H63D, C282Y e S65C) using the PCR-RFLP method. Statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics 20 software, with a significance level set at 0.05. Associations between COVID-19 severity and biological sex were assessed using Fisher's exact test. The associations between homozygous wild-type, heterozygous, and homozygous mutant genotypes for each polymorphism were tested using the Chi-square test. To investigate the relationship between sex and HFE gene mutations with the severity of COVID-19, ANOVA was performed. **Results:** The group comprised 53 women (60.9%) and 34 men (39.1%) with ages ranging from 18 to 61 years, and a mean and standard deviation of 30.4 ± 12.96 . Among these, the majority of mild COVID-19 cases were observed in females (49.4%), while most moderate cases were found in males. Severe cases were exclusively identified in males, indicating a significant association between COVID-19 severity and gender ($p < 0.05$). A total of 522 alleles were evaluated for the HFE gene mutations. For the H63D mutation, were found 22 wild-type homozygous

genotypes, 64 heterozygous and 1 mutant homozygous. For the C282Y, 78 wild-type homozygous, 7 heterozygous and 2 mutant homozygotes were found. For the S65C, 73 wild-type homozygous, 13 heterozygous and 1 mutant homozygous were found. Statistically significant differences were observed between genotypes for polymorphisms ($p < 0.05$). The covariate gender and the variables severity of the disease and presence or absence of HFE gene polymorphisms did not show significant differences. However, when comparing the severity of COVID with the H63D polymorphism, a statistically significant association was observed ($p < 0.01$). **Discussion:** The higher occurrence of moderate and severe COVID cases in males suggests a more severe disease course in this population group. The prevalence of the H63D mutation was more frequent in this group and associated with COVID-19 severity. The relatively low incidence of homozygous mutant alleles can be explained by the admixture of the Brazilian population. The C282Y and S65C genotypes exhibit low expressiveness, which is insufficient to establish a significant relationship. **Conclusion:** The H63D genotype exhibits a higher frequency of heterozygotes and is associated with increased clinical severity of COVID-19, especially in males. Further investigations are warranted to characterize the HFE gene and develop strategies for managing exacerbated COVID-19 symptoms.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.222>

MARCADORES INFLAMATÓRIOS ASSOCIADOS A SEQUELAS NA SÍNDROME PÓS-COVID-19 AGUDA: UMA REVISÃO DE SISTEMÁTICA

LSL Vieira, LFM Fontes, GLT Caneschi, AP Ferreira

Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora (SUPREMA), Juiz de Fora, MG, Brasil

Introdução: A Síndrome Pós-COVID-19 Aguda (PASC) está relacionada a sintomas que persistem por mais de 12 semanas. A fisiopatologia da PASC ainda é pouco elucidada em relação a marcadores hematológicos e inflamatórios. **Objetivos:** Avaliar pacientes que tiveram sequelas e correlacionar com marcadores inflamatórios, alterações hematológicas meses após a resolução da doença aguda do COVID-19 por meio de uma revisão sistemática. **Material e métodos:** Foram selecionados ensaios clínicos e estudos observacionais publicados em inglês, entre 2021 e 2023, tendo como referência as bases de dados MedLine, Web of Science, Embase e Scopus, com as seguintes palavras chaves e suas respectivas variações no DeCS/MeSH: *long-COVID; Post-Acute Sequelae of COVID; biomarkers; inflammatory, complications*. Foram incluídos estudos que continham exames laboratoriais e avaliaram pacientes que se recuperaram da COVID-19 com no mínimo três meses após a fase aguda. Foram encontrados 316 estudos e após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão somente quatro foram selecionados. **Resultados:** Foram avaliados 252 pacientes. O D-dímero pode prever sequelas pulmonares ou associado a gravidade da doença ($p < 0,05$). Foram observados que a elevação de alguns biomarcadores durante a fase crítica

prediz maior predisposição a sequelas ($p < 0,05$) como a elevação de: IL-6 basal em até 12 meses; MMP-9 e Krebs von den Lungen-6 (KL-6) em até 3 meses. **Discussão:** Foi demonstrado correlação PCR, D-dímero, e KL-6 e sequelas. Ademais, os marcadores inflamatórios IL-6 e D-dímero são preditores desfavoráveis para a recuperação pulmonar. **Conclusão:** Em síntese, a presente revisão, corrobora alteração em alguns marcadores mesmo meses após a doença, os quais poderão ser utilizados para futuras pesquisas e elucidações sobre a fisiopatologia, também como alvos diagnósticos e terapêuticos na PASC.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.223>

NEUTROPHIL-TO-LYMPHOCYTE RATIO (NLR) IN COVID-19 PATIENTS

TF Ribeiro, CRB Domingos, TDS Rodrigues,
FH Borin

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita
Filho (UNESP), Botucatu, Brazil

Objectives: COVID-19, caused by the new coronavirus SARS-CoV-2, exhibits a broad spectrum of clinical manifestations. Various markers have been investigated to identify factors contributing to disease severity and prognosis. Among these, alterations in the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) have been considered crucial in the disease pathophysiology and studied as potential biomarkers for disease severity and prognosis. This study aimed to assess the NLR in patients with COVID-19 and its association with disease severity. **Methodology:** Blood samples were collected from 55 adults diagnosed with COVID-19. Statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics 20 software with a significance level set at 0.05. We utilized the Chi-Square test to examine associations between female and male biological sex and changes in neutrophil and lymphocyte values. The multinomial logistic regression test was applied to investigate associations between COVID-19 severity and neutrophil and lymphocyte values. Additionally, one-way ANOVA was conducted to assess the association between NLR means and COVID-19 severity. **Results:** The study group consisted of 41 women (74,5%) and 14 men (25,4%), aged between 18 and 61 years, with a mean age of 31,4. When comparing sex with NLR alterations, we found differences ($p < 0.01$). Neutropenia was observed in mild and moderate cases, with a higher prevalence in the latter (25,4%), and significant differences in cases of mild COVID-19 severity ($p < 0.05$) compared to the normal neutrophil count. Lymphocytopenia was identified in mild cases (7.3%), while lymphocytosis occurred in moderate cases (5.4%), with differences in lymphocytosis between mild cases of the disease ($p < 0.05$). The NLR was higher than 3.5 in mild cases and intermediate (between 2 and 3) in severe cases. The overall NLR mean was 1.5, with 3.3 for females and 2 for males. We found no differences in NLR means concerning disease severity ($p = 0.77$). However, NLR exhibited an association with males in moderate and severe cases, and with females in mild cases ($p < 0.05$). **Discussion:** The proportional increase in neutrophils according to COVID-19 severity suggests immune

system activation, possibly in response to cytokines that promote neutrophil migration to the infection site. The lymphocyte count shows an inverse relationship with disease severity, with higher counts in mild cases and lower counts in severe cases. The presence of neutropenia in mild and moderate cases may be attributed to the lack of hematological data in individuals with more severe disease. Reduced lymphocyte count may indicate immune system suppression, consistent with lymphopenia in mild cases. Studies have reported elevated NLR in severe cases, although most of our severe cases lacked hematological data for comparison. **Conclusion:** The study's findings strengthen the link between increased inflammation and the severity of COVID-19. The NLR proves to be a relevant indicator, as its elevation is associated with a higher risk of mortality in COVID-19 patients, making it essential for clinical management and prognosis assessment of disease severity.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.224>

RESISTÊNCIA /INTOLERÂNCIA A HIDROXIUREIA DOS PACIENTES COM POLICITEMIA VERA NO HEMORIO, UM ESTUDO RETROSPECTIVO

AMM Queiroz, LA Filho

Instituto Estadual de Hematologia Arthur de
Siqueira Cavalcanti (Hemorio), Rio de Janeiro, RJ,
Brasil

Introdução: Ainda não se sabe as causas para o surgimento da policitemia vera, mas cientistas já descobriram que 96% dos pacientes apresentam uma anormalidade no gene JAK2, dado muito importante no momento do diagnóstico. Intolerância ao uso de hidroxiureia ocorre em 15% a 24% nos pacientes com policitemia vera numa análise de 106 pacientes no Hospital Universitário de Leven, 16% foram intolerantes a hidroxiureia, e 4,7% são resistentes utilizando os critérios ELNo, resistência a hidroxiureia é associado a diminuição da expectativa de vida e a intolerância não tem valor prognóstico. Neste estudo faremos uma análise retrospectiva dos prontuários dos pacientes quanto à resistência e intolerância, a hidroxiureia na Policitemia Vera. **Objetivo:** Levantamento da resistência/intolerância ao uso da hidroxiureia na Policitemia Vera no Hemorio. **Metodologia:** Levantamento na documentação médica do Hemorio de todos os pacientes matriculados com Policitemia Vera, através da Tecnologia de Informação do Hospital, que forneceu o número dos prontuários, que foram analisados individualmente, seguindo os critérios abaixo de resistência e intolerância a hidroxiureia. 1 - A necessidade de flebotomia com hematócrito acima de 45%, utilizando 2 g de hidroxiureia no mínimo por dois meses; 2 - Mieloproliferação descontrolada com contagem de plaquetas acima de 400.000 e contagem de leucócitos acima de 10.000 em uso de 2 g de hidroxiureia por no mínimo 3 meses; 3 - Neutrófilo absoluto menor que 1000 contagem de plaquetas menor que 100.000 e hemoglobina menor que 10 com baixa dose de hidroxiureia; 4 - Presença de ulcera de perna, manifestações muco cutâneas sintomas

gastrointestinais pneumonite e febre com qualquer dose de hidroxiureia. A análise estatística será quantitativa, de cada item descrito acima, de resistência e intolerância a hidroxiureia. **Resultados:** Dos 93 prontuários analisados, 71 apresentavam 60 anos ou mais e 22 estavam abaixo de 60 anos, 45 eram do sexo masculino e 48 do sexo feminino. Com plaqueta maior que 400.00 e leucócito de 10.000 foram encontrados 10 pacientes. Foram encontrados 35 pacientes com hematócrito de 45% ou mais, 39 realizaram flebotomia, mas o uso irregular da hidroxiureia pode ter mascarado este resultado. Resposta inadequada ou resistência a hidroxiureia ocorre em 5 a 11% dos pacientes associados a uma diminuição da sobrevida, (2) em alguns pacientes pode ser observada presença de úlcera de perna, febre, ou manifestações mucocutânea, no nosso estudo observou-se 20% de sinais de intolerância a hidroxiureia, dos 93 pacientes estudados, dois apresentaram úlcera de perna, três plaqueta menor que 100.000, quatro sintomas gástricos, 10 hemoglobina menor que 10. **Conclusão:** O uso irregular da hidroxiureia atrapalhou a avaliação da realização da flebotomia, com hematócrito acima de 45% como não resposta a hidroxiureia. A maioria dos pacientes está acima de 60 anos e não houve prevalência de sexo na análise dos dados. Os pacientes com plaqueta maior que 400.00 e leucócito de 10.000 num total 10 pacientes. Demonstram que a resistência a hidroxiureia é infrequente e ocorre em 11% dos casos, a maioria ocorre nos casos com maior tempo de evolução da doença, no estudo de Larran. A.A et al, (3) demonstrou uma média de 6 anos do início da hidroxiureia e do diagnóstico da resistência, citopenia com a necessidade de baixa dose de hidroxiureia, foi a causa mais comum da resistência, isto leva a uma observação que a resistência a hidroxiureia é um reflexo da redução da hematopoiese e uma provável transformação na medula. A resistência a hidroxiureia é um fator de mal prognóstico da policitemia vera.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.225>

IMPACTOS DA PANDEMIA DA COVID-19 EM INDIVÍDUOS COM DOENÇA FALCIFORME: UMA REVISÃO DE ESCOPO

ACCS Ramos ^{a,b}, SRA Oliveira ^c, AS Sampaio ^c

^a Centro Integrado Universitário de Saúde Amaury de Medeiros (CISAM), Recife, PE, Brasil

^b Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (HEMOPE), Recife, PE, Brasil

^c Instituto Aggeu Magalhães (IAM), Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Recife, PE, Brasil

Objetivos: avaliar as evidências disponíveis na literatura sobre os impactos da pandemia da COVID-19 em indivíduos com doença falciforme. **Material e métodos:** Trata-se de uma revisão de escopo para responder à pergunta: Quais as evidências na literatura sobre os impactos da pandemia da COVID-19 em indivíduos com doença falciforme? A busca foi realizada nas bases de dados do Portal Regional da BVS - MEDLINE, LILACS, BDENF-Enfermagem; PUBMED e literatura cinzenta. Duas triagens foram realizadas para seleção dos artigos. Os dados dos estudos selecionados para revisão de

escopo foram extraídos através de formulário elaborado para extração de dados que contém detalhes específicos sobre o PCC – População, Conceito e Contexto. **Resultados:** Acerca dos impactos da pandemia da COVID-19 em indivíduos com doença falciforme, nesta revisão, foram selecionados 29 estudos publicados entre 2020 e 2021. Todos na língua inglesa. Diante dos estudos selecionados, verifica-se uma escassez de publicações sobre a temática no âmbito nacional. Da seleção, 18 estudos (62,06%) foram encontrados na base de dados na US National Library of Medicine National Institutes of Health (PubMed); 10 (34,48%) no Portal Regional da BVS - MEDLINE e 01 (3,44%) no Portal Regional da BVS – LILACS. **Discussão:** Da leitura e análise das publicações, ascenderam três abordagens conclusivas: 1- Indivíduos portadores de doença falciforme infectados pelo Sars-Cov-2 não apresentaram um desfecho mais grave do que a população geral; 2- portadores de doença falciforme devido às implicações fisiopatológicas podem constituir um grupo de risco ou podem ter um curso mais grave quando infectados pelo Sars-Cov-2; 3- Uma maior conscientização e abordagem multidisciplinar dos indivíduos com doença falciforme favorece a obtenção de melhores resultados. **Conclusão:** Indivíduos com doença falciforme são considerados de alto risco para infecção e complicações pela Covid-19, porém não apresentaram desfecho mais grave que a população geral. São necessários mais estudos sobre o impacto da COVID-19 nesses pacientes, a fim de que informações adicionais contribuam para o gerenciamento eficaz desta população.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.226>

INTERAÇÕES POR COVID-19 EM IDOSOS COM DOENÇA HEMATOLÓGICA CRÔNICA SEGUNDO VARIÁVEIS SOCIODEMOGRÁFICAS E COMORBIDADES, NO BRASIL, EM 2020

CP Batista, AA Majima, MDN Silva, LF Silva, PAT Almeida-Júnior, JVFA Cordeiro, TS Felix, ALDS Neres, VRGA Valviesse

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução/Objetivos: A idade avançada e a presença de comorbidades foram descritas como fatores de risco para piores evoluções para COVID-19. A doença hematológica crônica (DHC) encontra-se entre tais comorbidades e verifica-se a necessidade de investigar o perfil sociodemográfico e as demais condições associadas a esses pacientes. Objetivou-se analisar as interações de casos suspeitos e confirmados de COVID-19 em idosos com DHC segundo variáveis sociodemográficas e comorbidades, no Brasil, em 2020. **Material e métodos:** Trata-se de um estudo transversal a partir de dados do Sistema de Informação da Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP-Gripe). Foram incluídos indivíduos maiores de 60 anos com DHC, internados, em 2020, por síndrome respiratória aguda grave (SRAG) e classificadas como casos suspeitos ou confirmados de COVID-19 no Brasil. As variáveis analisadas foram sexo, idade, raça, nível de escolaridade, comorbidade (doença hepática crônica, asma, doença cardiovascular

crônica, diabetes mellitus, doença neurológica crônica, pneumopatia crônica, imunodeficiência ou imunodepressão, obesidade e doença renal crônica) e evolução (cura ou óbito). Realizaram-se análise estatística descritiva, bivariadas pelo teste qui-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher, quando adequado, e analítica multivariada por regressão logística, cuja variável dependente foi evolução. No modelo de regressão logística, foram incluídas as variáveis que apresentaram p -valor $< 0,20$ na análise bivariada. Foi utilizado o método *backward elimination* para a obtenção do modelo final. O nível de significância adotado foi de 5%. **Resultados:** A população foi de 4.961 idosos, cuja mediana das idades foi 73 anos (67, 81), em que 2.544 (51,28%) eram do sexo masculino. Houve maiores chances de óbito entre homens (OR = 1,15; IC95% 1,00-1,32; p -valor = 0,049); nas faixas etárias de 80 a 89 (OR = 1,52; IC95% 1,27-1,83; p -valor $< 0,001$) e de 90 anos ou mais (OR = 2,00; IC95% 1,48-2,71; p -valor $< 0,001$), como referência 60 a 69 anos. Entre os idosos com DHC, observou-se maiores chances de óbito na presença de imunodeficiência ou imunodepressão (OR = 1,22; IC95% 1,03-1,44; p -valor = 0,019) e doença renal crônica (OR = 1,39; IC95% 1,15-1,68; p -valor $< 0,001$). Contudo, na presença de asma, houve menores chances de óbito (OR = 0,62; IC95% 0,48-0,81; p -valor $< 0,001$). **Discussão:** Na literatura, foram descritas algumas características que são fatores de risco para mortalidade por COVID-19, como sexo masculino, idade avançada, presença de doença pulmonar obstrutiva crônica, diabetes, hipertensão, doença cardiovascular, câncer, tabagismo e obesidade. As comorbidades são mais frequentes conforme a idade se torna mais avançada, ou seja, nos idosos, o que pode justificar o perfil de mortalidade observado no presente estudo. No SIVEP-Gripe, não há descrição e distinção entre doenças hematológicas benignas ou malignas no grupo de DHC, sendo, portanto, uma limitação deste estudo. **Conclusão:** Sexo masculino, idade avançada e presença de imunodeficiência ou imunodepressão e doença renal crônica foram associadas a pior evolução em idosos com DHC, enquanto a presença de asma apresentou característica de proteção. Vale ressaltar a importância de mais investigações a fim de ser possível uma interpretação adequada sobre o achado referente aos pacientes com DHC e asma.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.227>

ANÁLISE DE DADOS DO HEMOGRAMA DE PACIENTES INTERNADOS NA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA CONFORME POSITIVIDADE PARA COVID-19

GW Gomes^a, LS Oliveira^b, SSD Santos^b, SB Nascimento^c, IR Pereira^a, HC Kang^a

^a Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ, Brasil

^b Curso de Especialização em Análises Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ, Brasil

^c Programa de Pós-Graduação em Patologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ, Brasil

Introdução/Objetivos: O hemograma e a dosagem de parâmetros inflamatórios como a proteína C reativa (CRP) têm se mostrado como ferramentas para avaliar o estado geral de pacientes com a doença do coronavírus de 2019 (COVID-19), além de ajudar a prever a gravidade da doença e o estado inflamatório que o paciente se encontra. Este estudo se propôs a comparar os dados do hemograma e de CRP de pacientes críticos internados na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) do Hospital Municipal Souza Aguiar, Rio de Janeiro, RJ, de acordo com a positividade para COVID-19 no período de 2020 a 2021. **Material e métodos:** O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Saúde da Universidade Federal Fluminense pólo de Nova Friburgo com anuência da Secretaria Municipal de Saúde no que se refere ao Hospital Municipal Souza Aguiar (CAAE: 34636620.0.0000.5626 de 20/08/2020). Noventa e duas amostras de conveniência foram selecionadas dos pacientes internados na UTI do Hospital Municipal Souza Aguiar. Destes, 46 pacientes eram positivos para o teste de RT-PCR para SARS-CoV-2 (COVID-19 positivos) e 46 eram negativos (COVID-19 negativos). Foram analisados os valores de hemoglobina, volume corpuscular médio (VCM), contagem de plaquetas, volume plaquetário médio, contagem de leucócitos totais, contagem absoluta de neutrófilos e linfócitos e relação neutrófilo/linfócito (NLR), além da dosagem de CRP. Os dados foram apresentados como mediana (percentil 25 – percentil 75). **Resultados:** Quando comparados os grupos conforme positividade para COVID-19, foram observadas maiores concentrações de CRP nos pacientes com COVID-19 (141,1 (94,7 - 214,2) mg/dL) do que os pacientes negativos para a doença (100,0 (78,8 - 139,4) mg/dL, $p = 0,017$). Os parâmetros avaliados foram semelhantes entre os dois grupos. Quando a análise foi realizada quanto à sobrevivência no grupo total de pacientes internados em UTI, os pacientes sobreviventes apresentaram maior contagem de plaquetas (274,0 (184,0 - 387,5) $\times 10^3/\text{mm}^3$ vs. 215,0 (130,0 - 317,0) $\times 10^3/\text{mm}^3$, $p = 0,043$), menor contagem de leucócitos totais (11,9 (8,9 - 16,4) $\times 10^3/\text{mm}^3$ vs. 14,9 (11,1 - 20,3) $\times 10^3/\text{mm}^3$, $p = 0,042$), menor contagem de neutrófilos (9,9 (6,9 - 13,8) vs. 12,5 (9,2 - 15,9), $p = 0,019$) e menor NLR (8,6 (6,4 - 12,6) vs. 14,1 (7,5-26,5), $p = 0,011$). **Discussão:** Não foram observadas diferenças significantes quanto aos parâmetros do hemograma em pacientes com COVID-19 ou sem a doença. Apenas a CRP foi maior nos pacientes com COVID-19. No entanto, este marcador não apresentou diferença quando considerado o desfecho sobrevivência. As contagens de plaquetas foram maiores nos pacientes sobreviventes, e a contagem de leucócitos totais, neutrófilos e NLR foi maior nos pacientes não-sobreviventes. Embora NLR venha sendo considerada um parâmetro indicativo do agravamento da COVID-19 em diversos estudos, nossos dados mostraram que essa razão pode ser considerada um indicador de agravamento mais abrangente em pacientes críticos, independentemente da doença de base. **Conclusão:** Maiores concentrações de CRP foram associadas à COVID-19, enquanto menores contagens de plaquetas e maiores de leucócitos totais, neutrófilos

e NLR foram associadas à maior risco de mortalidade em pacientes críticos internados em UTI.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.228>

ANÁLISE DE PARÂMETROS HEMOCITOMÉTRICOS EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19

PCO França^{a,b}, BF Neves^b, CES Clara^a,
LFA Souza^b, MF Moss^a, DC Kalva^a

^a Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG),
Ponta Grossa, PR, Brasil

^b Hospital Universitário Regional dos Campos
Gerais (HU), Universidade Estadual de Ponta Grossa
(UEPG), Ponta Grossa, PR, Brasil

Objetivo: Avaliar parâmetros hemocitométricos na admissão hospitalar de pacientes com COVID-19, de acordo com o desfecho (alta/óbito) em 30 dias. **Métodos:** Foi realizado um estudo observacional, com dados obtidos do Hospital Universitário Regional dos Campos Gerais (HURCG). Os pacientes foram estratificados em dois grupos de acordo com o desfecho: i) Sobreviventes e ii) Não sobreviventes. Foram adquiridas as seguintes informações clínicas: idade, sexo, índice de massa corporal, comorbidades, comprometimento pulmonar, intubação orotraqueal, tempo de internamento e desfecho final. Os parâmetros do hemograma, incluindo os hemocitométricos: NE-SSC (reatividade dos neutrófilos), NE-SFL (atividade metabólica dos neutrófilos), LY-SSC (irregularidade do núcleo linfocitário, granulação citoplasmática e/ou vacuolização) e LY-SFL (atividade metabólica dos linfócitos e/ou permeabilidade da membrana celular) foram obtidos na admissão hospitalar. **Resultados:** Foram incluídos no estudo 140 pacientes, 102 (72,9%) sobreviventes e 38 (27,1%) não sobreviventes. O grupo de não sobreviventes apresentou maior faixa etária, superior tempo de internamento, maior percentual de comorbidades (hipertensão arterial, diabetes mellitus e doença cardiovascular) e de indivíduos submetidos a intubação orotraqueal. Idade, comorbidades e comprometimento pulmonar >50% foram considerados fatores de risco para COVID-19. Os parâmetros RDW-CV e NE-SSC demonstraram associação ao prognóstico de mortalidade, com ponto de corte estimado em 13,2% e 153 Ch, respectivamente. A análise de sobrevivência em 30 dias demonstrou que a sobrevivência foi significativamente maior nos pacientes com RDW-CV ≤13,2% e NE-SSC ≤153 Ch (83,1% e 79,1%, respectivamente) do que naqueles com RDW-CV >13,2% e >153 Ch (60,3% e 67,1%, respectivamente). A razão de risco estimada para mortalidade associada ao ponto de corte de RDW-CV e NE-SSC de forma isolada foi de 1.9 (IC 95% 1.0 a 3.6, p=0,048) e 2.2 (IC 95% 1.1 a 4.2, p=0,020), respectivamente. Porém, na análise multivariada apenas a idade demonstrou ser um fator de risco independente para prever o prognóstico de pacientes com COVID-19 em 30 dias. **Discussão:** O envelhecimento é um processo natural e está associado à diminuição da competência imunológica, o que contribui para os resultados encontrados. A idade também foi considerada, por um estudo anterior, em pacientes hospitalizados com COVID-19,

como preditor independente de mortalidade em 28 dias. Um estudo anterior obteve o ponto de corte 13,0% para RDW-CV e na análise de sobrevivência em 30 dias observou que a sobrevida foi maior nos pacientes com RDW-CV ≤13,0%, semelhantes aos resultados do presente estudo. As alterações no parâmetro NE-SSC remetem à granulopoiese acelerada e desordenada da mieloperoxidase, que pode estar associada à tempestade de citocinas e estado inflamatório exacerbado em pacientes com COVID-19 em fase sintomática grave. Portanto, esses dados podem refletir sobre a resposta antiviral e o estado inflamatório dos pacientes. **Conclusão:** A idade demonstrou ser um fator de risco independente para prever o prognóstico de pacientes com COVID-19. Os parâmetros RDW-CV e NE-SSC apresentaram associação com o prognóstico de mortalidade e podem ser explorados em estudos futuros para o desenvolvimento de algoritmos de regras para predição clínica em pacientes com COVID-19. **Apoio financeiro:** Fundação Araucária/UEPG.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.229>

RELATO DE CASO: AVALIAÇÃO HEMATOLÓGICA EM PACIENTES COM COVID- 19 E AGRANULOCITOSE: RELATO DE CASO E RELEVÂNCIA DO LABORATÓRIO NA TERAPÊUTICA

MAF Chaves, CAO Maciel, AP Chagas,
F Hohmann, F Goronski, J Arruda, M Kunz,
MF Barros

Universidade Estadual do Oeste do Paraná
(UNIOESTE), Cascavel, PR, Brasil

Objetivos: O objetivo desse relato de caso é enfatizar a importância da monitorização regular do hemograma e da contagem de plaquetas em pacientes com COVID-19, especialmente aqueles com risco de desenvolver agranulocitose. **Materiais e métodos:** Os dados foram obtidos por meio de uma busca ativa nas evoluções de um paciente atendido no Hospital Universitário do Oeste do Paraná (HUOP). O paciente foi admitido devido à infecção por SARS-CoV-2, e as informações foram extraídas do prontuário eletrônico disponível no sistema de gerenciamento do hospital, Tasy®. **Relato de caso:** A agranulocitose é uma condição grave que pode ocorrer em pacientes infectados pelo COVID-19, impactando negativamente o prognóstico. Neste estudo de caso, temos o relato de uma paciente do sexo feminino, com histórico de hipertensão e diabetes tipo 2. Paciente MMA, 81 anos, foi internada em um Hospital Universitário no Paraná devido a sintomas como febre, tosse, dispnéia, fraqueza generalizada, anosmia e tomografia computadorizada do tórax com padrão em vidro fosco bilateral acometendo 50% do parênquima pulmonar os quais levantaram suspeita de COVID-19. Foi realizado RT-PCR reagente para COVID-19 em swab de nasofaringe. No momento da admissão, exames de sangue foram realizados para avaliar o estado geral e hematológico da paciente. Os resultados dos exames revelaram níveis elevados de proteína C reativa, com um valor de 47,1 mg/dL, ferritina sérica > 2.000 ng/mL, provas de coagulação (TAP e

TTPA), função renal, DHL e troponina sem alterações. Além destes, o hemograma mostrou uma baixa contagem de leucócitos ($400/\text{mm}^3$), indicativa de agranulocitose e leucopenia grave. Houve também uma significativa redução nos neutrófilos ($11/\text{mm}^3$), com desvio à esquerda até bastão ($2/\text{mm}^3$). Por outro lado, houve um aumento expressivo nas contagens de linfócitos ($83/\text{mm}^3$). Adicionalmente, a contagem de plaquetas estava reduzida, apresentando-se com $34.000/\text{mm}^3$ plaquetas e evidente anisocitose plaquetária. Para o tratamento, a paciente recebeu antibióticos de amplo espectro e Filgrastim (G-CSF), uma medicação específica utilizada para estimular a produção de células brancas do sangue na medula óssea. Essas intervenções resultaram em uma melhora notável nos valores das células sanguíneas: leucócitos ($5000/\text{mm}^3$), neutrófilos ($30/\text{mm}^3$), bastões ($11/\text{mm}^3$), linfócitos ($49/\text{mm}^3$) e plaquetas ($110.000/\text{mm}^3$). No entanto, apesar dessa melhora, infelizmente a paciente não respondeu ao tratamento e veio a óbito devido a complicações relacionadas à doença. Este caso clínico enfatiza a importância da monitorização regular do hemograma e da contagem de plaquetas em pacientes com COVID-19, especialmente aqueles com risco de desenvolver agranulocitose. A detecção precoce de alterações nesses parâmetros pode auxiliar os profissionais de saúde a iniciarem tratamentos eficazes de forma ágil, melhorando o prognóstico e prevenindo complicações graves. A associação de agranulocitose (granulócitos $< 500/\text{mm}^3$) e COVID-19 já foi reportada em poucos pacientes sem doença prévia. A maioria dos pacientes estavam em terapia anti-neoplásica, sendo que destes pacientes todos necessitaram de terapia intensiva e evoluíram a óbito. Em conclusão, relatamos um caso raro de agranulocitose em um paciente previamente hígido infectado por Sars-CoV-2, condição esta, que necessita de medidas terapêuticas imediatas devido ao alto risco de complicações infecciosas graves e óbito.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.230>

ASSOCIATION OF SOME HOST GENETIC POLYMORPHISMS WITH PLASMA HYPERCYTOKINEMIA IN COVID-19

AE Alagbe^a, WV Tonassé^b, GA Pedroso^c, AS Just-Junior^d, E Costa^c, BB Oliveira^c, GAF Maia^c, DM Albuquerque^e, FF Costa^e, MNND Santos^b

^a Vascular Medicine Institute, Department of Medicine, University of Pittsburgh, United States

^b Department of Pathology, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, Brazil

^c Hematology Laboratory, Department of Clinical Pathology, Clinical Hospital, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, Brazil

^d Laboratório Nacional de Biociências (LNBio), Centro Nacional de Pesquisa em Energia e Materiais (CNPEM), Campinas, Brazil

^e Centro de Hematologia e Hemoterapia (Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, Brazil

Introduction: COVID-19 is a severe acute respiratory syndrome caused by SARS-CoV-2 infection marked by inter-continental variations in its clinical severity and outcomes. However, it is poorly understood if certain host genetic variations are important in determining the severity of the cytokine storm and thus the outcome of COVID-19. **Objective:** To determine if TMPRSS2 SNPs (rs2070788 and rs12329760) and CCR5Δ32 genotypes are associated with plasma hypercytokinemia in unvaccinated COVID-19 patients. **Methods:** 154 PCR-confirmed COVID-19 unvaccinated patients at the Hospital de Clínicas da Unicamp, Campinas-SP/Brazil, were enrolled for this study and genomic DNA extracted from peripheral blood samples. Two TMPRSS2 SNPs [rs2070788 (G>A) and rs12329760 (C>T)] and CCR5Δ32 genotypes were assayed using Taqman genotyping kit and fragment analysis by capillary electrophoresis, respectively, and the 13 plasma cytokines levels were quantified by LUMINEX immunoassay according to manufacturers' protocols. **Results:** 154 COVID-19 patients were grouped as severe group (134 patients with moderate, severe, or critical COVID-19) and mild group (20 patients with mild or asymptomatic COVID-19) with median ages 62 (20-97) vs 49 (24-84) years respectively $p=0.007$. 115 (74.7%) patients were homozygous CC (wild) and 39 were variants of the TMPRSS2 rs12329760 [32 heterozygous (CT) and 7 homozygous (TT)]. The wild group (CC) had a lower plasma levels of IL-37 ($p=0.0015$), TNF- α ($p=0.0255$), IL-17A ($p=0.0044$), IL-1 β ($p<0.0001$) and higher TGF- β ($p<0.0001$) than those with the variant (CT and TT) group. 32 (20.8%) patients were homozygous GG (wild) and 122 were variants of the TMPRSS2 rs2070788 [72 heterozygous (GA) and 50 homozygous (AA)]. The patients with the GG genotype had a higher CCL2/MCP-1 than those with the variant genotypes (GA and AA), $p=0.0218$. Only 9 (5.8%) patients had the CCR5Δ32 mutation [1 homozygous and 8 heterozygous] and 145 (94.2%) were without CCR5Δ32 mutation. The COVID-19 patients with CCR5Δ32 mutation had a significantly lower median plasma TNF- α ($p=0.0024$) and IL-8/CXCL8 ($p=0.0106$) than the patients without the mutation. **Conclusion:** This study shows that presence of T allele of the rs12329760 was associated to hypercytokinemia in COVID-19 while the wild genotype GG of the rs2070788 was associated to higher levels of CCL2/MCP-1, both SNPs are in the TMPRSS2 gene. This may have led to worsening cytokine storm and outcome of COVID-19. Contrarily, the presence of the CCR5Δ32 mutation appears to be protective against the plasma hypercytokinemia in COVID-19. These findings further emphasize the role of host genetic variations play in the pathogenesis of SARS-CoV-2 infection. **Funding:** CNPq (#190374/2017-9), CAPES, FAPESP and FAEPEX (#338619).

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.231>

INVESTIGAÇÃO DO POLIMORFISMO -413A>T (RS2071746) NO PROMOTOR DO GENE DA HEME-OXIGENASE 1 EM PACIENTES COM COVID-19

GA Pedroso^a, AE Alagbe^b, BB Oliveira^c, DF Teófilo^c, E Costa^c, GAF Maia^c, DM Albuquerque^d, FF Costa^d, MF Sonati^a, MNND Santos^a

^a Departamento de Patologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

^b Vascular Medicine Institute, Department of Medicine, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Estados Unidos

^c Laboratório de Hematologia, Divisão de Patologia Clínica, Hospital de Clínicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

^d Centro de Hematologia e Hemoterapia (Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

Haptoglobina, hemopexina e heme-oxigenase (HO) representam mecanismos de defesa do nosso corpo frente à hemólise e níveis criticamente baixos dessas proteínas dificultam a eliminação da hemoglobina (Hb) e heme livres. Excesso de heme livre demonstrou contribuir e exacerbar a patogênese de uma variedade de doenças inflamatórias, como sepse, doença falciforme, síndrome respiratória aguda grave e falência de múltiplos órgãos. No promotor do gene da HO-1 (HMOX-1) existem variantes com papéis funcionais na regulação dos níveis de HO. Entre eles, estudos indicam que na mutação -413A>T (rs2071746) o alelo A tem atividade significativamente maior do que o alelo T. O objetivo do presente trabalho foi investigar esse polimorfismo e avaliar se há relação com marcadores de hemólise, gravidade da doença e mortalidade em pacientes com COVID-19. Neste estudo retrospectivo, de março/2020 a março/2021, foram incluídas amostras de DNA de 320 pacientes adultos, não vacinados, internados no Hospital de Clínicas da UNICAMP e com diagnóstico molecular de COVID-19. O polimorfismo -413A>T (rs2071746) foi determinado com a utilização do TaqMan® SNP Genotyping Assay (Thermo Fisher Scientific, EUA), de acordo com o protocolo do fabricante e os dados hematológicos e a enzima lactato desidrogenase (LDH) foram determinados por métodos automatizados, ambos ao diagnóstico de COVID-19. A classificação de gravidade da doença seguiu as definições da OMS (não grave/grave/crítico). As análises estatísticas foram realizadas usando Graphpad Prism (v.9), considerando o valor significativo se $p < 0,05$. Dos pacientes desse estudo, 253 (79,1%) receberam alta hospitalar e 67 (20,9%) faleceram durante a internação, com média de idade 55,6 (20-90) e 65,4 (28-97) respectivamente ($p < 0,001$). Quanto ao polimorfismo do gene HMOX-1, a distribuição dos genótipos AA, AT e TT nos pacientes que receberam alta foi 32,0% (81), 46,7% (118) e 21,3% (54), enquanto no grupo óbito foi de 32,8% (22), 49,3% (33) e 17,9% (12), respectivamente, sem diferença significativa ($p = 0,813$). Resultados parciais referentes à gravidade mostraram que 119 (47,6%) foram classificados como não graves, 123 (49,2%) como graves e 8 (3,2%) como críticos, com médias

de idade de 57,2 (20-90), 58,7 (28-97) e 58,0 (38-72) respectivamente ($p = 0,946$) e com a seguinte distribuição genotípica: 38,65% (46), 38,65% (46) e 22,7% (27) nos pacientes não graves, 26,8% (33), 55,3% (68) e 17,9% (22) nos graves e 37,5% (3), 25,0% (2) e 37,5% (3) nos críticos para AA, AT e TT, respectivamente ($p = 0,065$). Por fim, diferente do esperado, não houve diferença entre os genótipos AA, AT, TT e a média dos marcadores de hemólise analisados, Hb ($p = 0,216$) e LDH ($p = 0,756$). Os resultados encontrados na nossa população de estudo não suportam a hipótese de que pacientes com genótipo AA apresentariam certa proteção contra os efeitos da hemólise, em função da Hb e do LDH e, tampouco, da gravidade e mortalidade da doença. A COVID-19 é uma doença sistêmica e a análise de forma isolada de um único fator genético pode não influenciar nas consequências clínicas apresentadas por seus portadores. Assim, estudos de outros polimorfismos genéticos do gene HMOX-1 e outros genes envolvidos na hemólise serão realizados na nossa população a fim de ampliar o conhecimento da fisiopatologia dessa doença.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.232>

FREQUÊNCIA DOS GENÓTIPOS PARA O POLIMORFISMO I/D DA ECA I EM PESSOAS QUE CONTRAÍRAM COVID-19

ABBD Santos^a, TF Ribeiro^a, RB Batista^a, DD Silva^b, DP Malerba^a, FH Borin^a, CM Ayo^b, CR Bonin-Domingos^a

^a Departamento de Ciências Biológicas, Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas (IBILCE), Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP), São José do Rio Preto, SP, Brasil

^b Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP), São José do Rio Preto, SP, Brasil

Introdução/Objetivos: O Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA) desempenha papel essencial na regulação da pressão arterial e do equilíbrio hídrico no organismo. O funcionamento clássico do SRAA envolve a clivagem do angiotensinogênio produzido pelo fígado, pela enzima renina, convertendo-o em angiotensina I. A Enzima Conversora de Angiotensina I (ECA I) realiza a conversão de angiotensina I em angiotensina II. O gene da ECA I está localizado no braço longo do cromossomo 17 e apresenta o polimorfismo de inserção (I) e deleção (D) formando os genótipos II, ID e DD. A Enzima Conversora de Angiotensina II (ECA II) é um receptor celular para o vírus SARS-CoV-2, funcionando como uma porta de entrada na célula. A Síndrome de COVID longa é uma condição clínica pós-COVID-19 caracterizada pela persistência de sintomas por semanas ou meses após o início da doença, em que o paciente não se recupera totalmente da infecção. O objetivo deste trabalho foi avaliar a frequência dos polimorfismos I/D da Enzima Conversora de Angiotensina I em pessoas que contraíram COVID-19 e sua possível associação com a gravidade da doença. **Material e métodos:** Foram avaliados 91 indivíduos que contraíram a COVID-19, com variação de gravidade clínica em leve, moderado e grave. Amostras de sangue foram coletadas e submetidas à análise

molecular para identificar os genótipos do polimorfismo I/D da ECA I. Os dados sobre a gravidade clínica de cada paciente foram obtidos por meio de um questionário on line. As análises estatísticas foram realizadas utilizando o software GraphPad Prism e IBM SPSS Statistics 20, com nível de significância de 0,05. O teste de Mann Whitney foi utilizado para verificar a associação entre a gravidade da COVID-19 e os genótipos. **Resultados:** O grupo de estudo foi composto por 57 mulheres (63%) e 34 homens (37%), com idades entre 18 e 63 anos, com média de 24 anos. A análise dos genótipos mostrou que, entre as mulheres, os genótipos DD, ID e II foram observados em 11 (19%), 42 (74%) e 4 (7%) indivíduos, respectivamente. Com relação ao grupo dos homens foi observado: 6 com genótipo DD (18%), 22 genótipos ID (64%) e 6 genótipos II (18%). A análise de associação entre os polimorfismos e as diferentes formas de gravidade da doença demonstrou significância ($p < 0,05$) pelo teste de Mann Whitney. **Discussão:** No Brasil o genótipo mais frequente é o ID, seguido por DD e, o menos frequente, II. Entretanto, a região Sul apresenta uma prevalência diferente, com o genótipo DD como o mais frequente, seguido pelo ID e DD. Isso também foi observado nesses resultados com uma amostra da população pertencente à região sudeste, o genótipo mais frequente foi ID. Diversos países têm observado associações entre os genótipos e a gravidade da COVID-19. O alelo D de deleção está relacionado ao desenvolvimento de formas mais graves, sendo que em populações do norte do Chipre, do Irã e na população asiática com dados de 28 países da Ásia, o genótipo DD está relacionado à maior gravidade e mortalidade. Neste estudo, predominaram genótipos ID entre os indivíduos com casos leves da doença, sugerindo um possível efeito protetor contra formas mais graves da COVID-19. **Conclusão:** Concluímos que na população analisada foi encontrado a maior frequência do genótipo ID em ambos sexos. Além disso, há associação estatisticamente significativa entre os polimorfismos I/D da ECA I e as diferentes gravidades da COVID-19.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.233>

HEMOTERAPIA

COVID-19 - HEMATOLOGIA GERAL

ANÁLISE DA RESPOSTA IMUNE DE CÉLULAS CITOTÓXICAS DE INDIVÍDUOS SAUDÁVEIS APÓS ESTIMULAÇÃO IN VITRO PELO PLASMA DE PACIENTES INFECTADOS PELO SARS-COV-2

LF Ananias, ACCH Cunha, ACDM Carneiro,
BS Matos, LQ Pereira, MV Silva, VR Júnior,
HM Souza, SCSV Tanaka, FB Vito

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

Introdução/Objetivo: Os linfócitos citotóxicos desempenham um papel muito importante na imunidade antiviral e a sua

desregulação na COVID-19 resulta não só na falha em eliminar células infectadas, mas também impacta na interação com outras células do sistema imune. Dessa forma, alterações em proteínas citolíticas, como a perforina e a granzima B poderiam interferir na resposta contra o vírus SARS-CoV-2. Este estudo teve como objetivo avaliar o impacto da exposição de linfócitos citotóxicos a amostras infectadas pelo vírus SARS-CoV-2 na produção de proteínas citolíticas, visto o potencial imunomodulatório desse vírus frente ao sistema imune do hospedeiro. **Materiais e métodos:** Foram coletadas amostras de sangue periférico de 6 indivíduos saudáveis, sendo 3 homens e 3 mulheres, com idades pareadas (média = 35 anos $\pm$ 6), das quais foram separadas as células mononucleares do sangue periférico que foram incubadas em um pool de plasma de pacientes com COVID-19 que foram a óbito e em um pool de plasma de indivíduos saudáveis. Estas células foram mantidas em cultura por 72 horas em meio RPMI suplementado com 10% de soro fetal bovino em incubadora de CO₂ a 37°C. Todos os tratamentos foram realizados em triplicatas. Foram analisadas a expressão da perforina em suas formas ativada e inativa e da granzima B, tanto em linfócitos T CD8+ quanto em células Natural Killer (NK), por citometria de fluxo. Linfócitos T CD8 foram identificados como CD3+CD8+ e células NK como CD3-CD56+. Foram registrados 50.000 eventos em citômetro de fluxo FACSCanto II, com análise no software Diva 6.0 (Becton Dickinson). Os dados foram analisados por meio do teste Wilcoxon, considerando significância de $p < 0,05$. **Resultados:** Observou-se uma diminuição significativa tanto na quantidade de perforina ativa (medianas: 52,75 versus 50,75; $p = 0,007$) quanto na de perforina inativa (medianas: 69,63 versus 66,33; $p = 0,04$) em células TCD8+ incubadas com plasma de pacientes com COVID-19. O mesmo não foi observado em células NK, apesar de ser notada uma diminuição na quantidade destas proteínas, sendo as medianas 65,08 versus 62,00 ($p = 0,29$) e 72,08 versus 64,85 ($p = 0,59$), para perforina ativada e inativa, respectivamente. Quanto à granzima B, também não foram observadas diferenças estatisticamente significativas, apesar de haver uma diminuição das medianas, sendo 52,43 versus 49,28 ($p = 0,11$) e 60,98 versus 55,03 ($p = 0,32$), nas células TCD8+ e células NK, respectivamente. **Discussão:** Os achados do presente estudo indicam que componentes presentes no plasma de pacientes infectados podem contribuir com uma menor produção de proteínas citolíticas, como foi observado, principalmente, nas células TCD8+. Isso pode ser consequência de um mecanismo de escape imune do vírus, visto o estímulo a uma menor reatividade das células imunes frente à infecção. Porém, novos estudos são necessários para elucidar a natureza e a composição desses componentes. **Conclusão:** Portanto, houve uma diminuição da quantidade das formas ativas e inativas da perforina nas células TCD8+ frente à exposição ao plasma de pacientes com COVID-19, indicando potenciais componentes desses indivíduos infectados que possam contribuir com uma supressão da resposta imune.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.234>

HEMATOLOGIA GERAL

COVID-19 - HEMATOLOGIA GERAL

LINFHISTIOCITOSE HEMOFAGOCÍTICA, OCORRÊNCIA EM ASSOCIAÇÃO ENTRE SARS-COV-2 E MALÁRIA: RELATO DE CASO

AH Dauma-Gabriel, SB Nascimento, HC Kang

Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ, Brasil

A malária é uma doença infecciosa endêmica no Brasil, com diagnóstico diferencial a ser considerado na investigação de anemias com perfil hemolítico. O agente etiológico é um parasita do gênero *Plasmodium*. Nosso objetivo foi expor um caso de linfocitose hemofagocítica (LHH) em uma coinfeção por *Plasmodium* e SARS-Cov2. Mulher de 63 anos, oriunda da região centro-oeste, apresentou febre alta, prostração e testou positivo para COVID-19. Os exames laboratoriais evidenciaram pancitopenia (hemoglobina 6,0 g/dL; leucometria 2.940/mm³; plaquetas 26.000/mm³), aumento de bilirrubina total e indireta (2,4/1,2 mg/dL), aumento da ferritina (928 ng/mL), baço a 5 cm do rebordo costal, o que levou à sua internação em unidade hospitalar. No 6º dia de internação, foi observada em lâmina de esfregaço sanguíneo, inclusões no citoplasma dos eritrócitos que sugeriram infecção dupla por *P. falciparum* e *P. vivax*. Nessa ocasião, havia aumento da ferritina (1842 ng/mL), triglicerídeos (319 mg/dL) e bicitopenia (hemoglobina 8 g/dL, plaquetas 83.400/mm³). Houve suspeita de LHH e o aspirado de medula óssea revelou várias células em hemofagocitose. Teste rápido para malária foi negativo. Foi iniciada então corticoterapia (dexametasona 20 mg/dia) e antimalárico (hidroxicloroquina 800 mg dose inicial seguidos de 400 mg após 8 horas de 8/8 horas por 2 dias). No dia seguinte houve melhora da febre, recuperação das citopenias, diminuição da ferritina e a alta hospitalar ocorreu 6 dias depois. A paciente preencheu 6 dos 8 critérios propostos pelo protocolo HLH 2004. Obteve 178 pontos quando analisado pelos critérios do protocolo H Score, representando 54-70% de chances de ser LHH. A inespecificidade dos sinais e sintomas provocados pelo *Plasmodium*, dificulta o diagnóstico clínico da malária, pois outras doenças febris agudas podem se manifestar de modo semelhante, tais como a dengue, a febre amarela, a leptospirose, e outras. No caso descrito, o que nos chamou a atenção foi a ocorrência de importante plaquetopenia e leucopenia, manifestações laboratoriais que não acompanham a malária. A hiperferritinemia, hipertrigliceridemia, esplenomegalia e febre alta associadas à pancitopenia foram determinantes para a suspeição de LHH, que foi confirmado pelo mielograma. A associação de COVID-19 e malária foi estabelecida através da hematoscopia, a qual revelou as formas intraeritrocitárias dos protozoários, assim como alterações sugestivas de quadro viral agudo como linfócitos reativos e células pseudo Pelger-Huët. O tratamento da LHH envolve imunossupressão e a remoção do gatilho desencadeante do estado hiperinflamatório. A associação de corticosteroides e cloroquina foi determinante para melhora do quadro hiperinflamatório por interromper a esquizogonia sanguínea. A ferritina é útil como marcador inflamatório,

mas sua associação com triglicerídeos, citopenias, febre e esplenomegalia (todos considerados critérios de diagnóstico para LHH) não é frequente na prática clínica. Como consequência, temos estados hiperinflamatórios que passam despercebidos e isso retarda o início de tratamentos adequados. Logo, podemos concluir que, a utilização de exames simples e acessíveis na prática clínica, por muitas das vezes desconsiderados, pode ser determinante para ganho de tempo. Tratada a causa primária, o quadro de infecção foi suprimido e a paciente se recuperou.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.235>

HEMATOLOGIA LABORATORIAL

COMPARAÇÃO DA CONTAGEM DE PLAQUETAS PELOS MÉTODOS DE IMPEDÂNCIA ELÉTRICA E ÓPTICA EM AMOSTRAS COM INTERFERENTES PLAQUETÁRIOS

PFC Magalhães, CFR Rossetto, JM Azanha, FA Tavares, DDC Hippólito, AB Castro, CL Miranda

Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Botucatu, SP, Brasil

Objetivo: Este trabalho teve o objetivo de analisar e comparar dois métodos automatizados de contagem de plaquetas com interferentes plaquetários (hemácias microcíticas, esquizócitos, plaquetas gigantes e grumos plaquetários), pelos métodos de impedância elétrica e óptica. **Material e métodos:** O presente estudo teve aspecto descritivo, analítico com levantamento dos resultados laboratoriais de 235 amostras de pacientes com contagens de plaquetas pelos métodos de impedância elétrica e óptica identificados pelo equipamento Yumizen H2500, fabricante HORIBA ABX SAS, atendidos no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HCFMB), durante o período de outubro de 2022 a janeiro de 2023 para posterior comparação entre os métodos. **Resultados:** Dos dados coletados observou-se uma proporção de 46,8% de amostras com Microcitose (hemácias com o volume inferior a 70 fL); 21,7% de Esquizócitos; 13,6% de Grumos plaquetários; 17,9% de Plaquetas gigantes (plaquetas com o volume superior a 30 fL). Como resultado, as amostras avaliadas com os respectivos interferentes plaquetários em ambas as contagens automatizadas, apurou-se que as alterações morfológicas dos eritrócitos (hemácias com volume inferior a 60 fL e esquizócitos) mostraram que os resultados foram significativamente superestimados em relação as contagens de plaquetas pelo método de impedância em comparação ao método óptico. **Discussão e conclusão:** No decorrer das análises do presente estudo observou-se que há algumas tendências nas contagens de plaquetas pelo método de impedância para mais ou para menos em relação a contagem óptica. Porém, apenas as alterações morfológicas nos eritrócitos em relação ao seu volume das hemácias inferiores a 60 fL e a presença de esquizócitos influenciam de forma

significativa na contagem de plaquetas por impedância, sendo necessário a confirmação pelo método óptico. Diante disto, vê-se necessário a confirmação da contagem de plaquetas pelo método óptico, quando estas estiverem com os respectivos interferentes anteriormente citados.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.236>

NOVOS CRITÉRIOS PARA O DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA DE CÉLULAS PLASMOCITÁRIAS – O PAPEL DO LABORATÓRIO DE ANÁLISES CLÍNICAS

JF Nogueira, ICB Soares, GCA Santos, TA Barros, BS Fernandes

Grupo Fleury, São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: Relatar caso de leucemia de células plasmáticas (LCP), enfatizando a importância da análise da hematoscopia na aplicação dos novos critérios diagnósticos. **Introdução:** O Mieloma múltiplo (MM) é uma das neoplasias hematológicas mais prevalentes. No entanto, uma entidade menos abordada na literatura é a Leucemia de Células Plasmocitárias (LCP), cuja biologia própria e perda de fatores de adesão ao estroma medular confere maior agressividade e refratariedade terapêutica. O diagnóstico de LCP baseado nos critérios de Kyle definia como pelo menos 20% de células plasmáticas circulantes e uma contagem total de células plasmáticas no sangue periférico de pelo menos $2 \times 10^9/L$, identificando assim um subtipo de MM com prognóstico mais reservado. Alguns estudos usavam apenas um dos dois requisitos originais para definir LCP e outros sugeriam um limiar mais baixo de células plasmáticas circulantes até que consenso publicado em 2021, propôs como nova definição a presença de 5% ou mais de plasmócitos no sangue, aumentando a sensibilidade em cerca de três vezes. **Caso:** Paciente do sexo feminino, 65 anos, com sua primeira visita no laboratório em 13/10/2022, realizadas eletroforese e imunofixação de proteínas séricas, com alteração da região de gamaglobulinas (pico em gama 0,19 g/dL) às custas de cadeias leves lambda. Em 07/11/22 retorna com imunofixação de proteínas urinárias, com presença de 93% de cadeia leve lambda – totalizando pico monoclonal de 4,04 g/dL na eletroforese de proteínas urinárias de 23/11/22. Ainda nesse mês, foi realizado hemograma completo, já com indicação de investigação de mieloma múltiplo, juntamente com a análise anatomo-patológica da medula óssea, além de mielograma e imunofenotipagem. Na hematoscopia do hemograma foi observada a presença de 8% de células plasmáticas (ou plasmablastos) em sangue periférico. Achado que foi ratificado pela imunofenotipagem de sangue periférico. **Materiais e métodos:** Amostra de sangue periférico colhido em tubo de EDTA foi analisada pelo equipamento XN9000, para determinação quantitativa dos índices hematimétricos, leucocitários e plaquetários, sendo necessário a realização da hematoscopia digitalizada (Cellavision), por alarme de blastos / linfócitos anormais. **Discussão:** O diagnóstico correto de LCP depende da habilidade em rastrear e reconhecer plasmócitos no sangue periférico, o que se relaciona com pior prognóstico no espectro das discrasias

plasmocitárias. A alteração recente nos critérios diagnósticos demonstra a necessidade em aumentar a sensibilidade para essa variante e permitir tratamento mais assertivo em maior número de pacientes nos estudos clínicos e na prática clínica. É fundamental que os laboratórios de análises clínicas estejam cientes dos novos critérios e auxiliem os médicos na identificação da LCP. **Conclusão:** Frente às mudanças dos critérios diagnósticos apresentadas, tornou-se imprescindível a hematoscopia para identificação de células plasmáticas circulantes em todos os pacientes com Mieloma Múltiplo. Portanto, o Laboratório de análises clínicas, mais do que nunca, é peça fundamental na etapa diagnóstica, com implicações prognósticas e mudança da terapia do paciente portador de discrasia plasmocitária. Essa parceria com o Hematologista clínico deve ser cada vez mais estreitada, garantindo diagnóstico mais assertivo e melhores resultados no tratamento individualizado aos nossos pacientes.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.237>

IMPROVING TECHNICAL QUALITY PERFORMANCE OF REMOTE ONCO-HEMATOLOGY LABORATORY FOR BONE MARROW CYTOGENETIC ANALYSIS

M Souza, A Amaro, L Fazan, R Martinez, K Tiem-Oyama, S Lanes, A Marinato, R Prot-Siqueira

Flow Diagnósticos, São Paulo, Brazil

Introduction: This study aimed to evaluate the technical quality performance of a remote onco-hematology laboratory facility (ROLF) in Brazil, with a focus on its crucial role in the diagnosis and monitoring of onco-hematology diseases. We specifically assessed the effectiveness of bone marrow cytogenetic analysis conducted on samples received from various onco-hematology services throughout the country. Furthermore, we examined the potential impact of implementing a ROLF for the diagnosis of blood and bone marrow cancers, placing particular emphasis on enhancing accessibility, ensuring sample stability, and improving karyotyping performance. Through this investigation, we aim to shed light on the valuable contributions and benefits offered by a remote laboratory setting in the field of onco-hematology diagnostics. **Methods:** A retrospective study was conducted on 554 bone marrow samples collected between January and May 2023. The samples were sent to the laboratory via our own logistics system, and the processing of the samples commenced within 24 hours of collection. Immunophenotyping classification was performed using a 13-parameter DxFLEx flow cytometer (Beckman Coulter). Cytogenetic analysis using G-banding was performed on cell cultures, which were incubated for 24-72 hours based on the cell type indicated in the immunophenotyping examination. The metaphases were analyzed, and the results were described following the guidelines of the International System for Human Cytogenomic Nomenclature (ISCN - 2020). **Results:** Cytogenetic analysis was successfully performed in 542 (97.8%) of the cases, while only 12 (2.2%) were classified as unsuccessful cytogenetics (UC). The

comparison between karyotyping analysis and immunophenotyping classification revealed the absence of metaphases (UC) in specific neoplasia types: 3 samples (2.7%) out of 88 AML cases, 1 sample out of 39 MDS cases, 1 sample out of 67 myeloma cases, 1 sample out of 15 lymphoproliferative disease cases, and 2 samples (1.8%) out of 69 cases for measurable residual disease investigation. However, successful cytogenetics were obtained in all 39 cases of acute lymphoblastic leukemia and 33 cases of myeloproliferative disease. Four cases (3.52%) out of 204 normal bone marrow samples showed UC results. **Discussion:** The data indicates that the implementation of a ROLF for cytogenetics and immunophenotyping improves efficiency in achieving accurate diagnoses, with a high percentage of successful cytogenetic results (98%) when compared to previously published results in Brazil and Europe. The low rate of UC and the identification of karyotypic alterations in a significant number of cases highlight the reliability and improvement in cell culture techniques and the identification of clonal lineages, leading to reliable results in understanding and managing each diagnostic approach. **Conclusion:** Our remote laboratory for immunophenotyping, molecular biology, and cytogenetics has demonstrated excellent technical performance and operational efficiency. These results support the effectiveness of remote support in providing accurate and timely diagnoses for hematological malignancies, contributing to improved patient care and outcomes.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.238>

UNRAVELING RARE CASES IN ACUTE MYELOID LEUKEMIAS: THE SIGNIFICANCE OF SPECIALIZED REMOTE LABORATORIES IN HEMATOLOGICAL DIAGNOSIS

S Lanes, LA Mattos, MAM Morais, APS Lima, C Pugliesi, M Souza, R Prot-Siqueira, A Marinato

Flow Diagnósticos, São Paulo, Brazil

Introduction: The diagnosis of onco-hematologic conditions in medical and hospital settings typically involves relying on centralized reference laboratories for investigative and clinical-laboratory diagnostic support. However, Flow Diagnostics is a specialized remote laboratory in oncology-hematology that has implemented a unique approach utilizing reflex testing methodology and real-time medical advisory services for all partnering facilities. **Methods and results:** Between January and May 2023, our remote oncology-hematology laboratory conducted immunophenotyping investigations using flow cytometry on 1862 cases. Among these, 1378 (75%) cases were aimed at investigating or diagnosing hematological diseases, while 474 (25%) cases were dedicated to measurable residual disease research. Among the 1378 cases subjected to immunophenotyping, we diagnosed 154 cases of acute myeloid leukemia (AML), including 18 (11.7%) cases identified as acute promyelocytic leukemia (APL) within the AML cohort. One particular APL case drew significant attention: a 31-year-old male patient presenting with a history of anemia and gum bleeding. The analysis of the complete blood count

revealed severe pancytopenia (hemoglobin: 6 g/dL; WBC: 39,600 with 90% blast-like cells; platelets: 26,000/mm³), alongside a history of repeated blood transfusions. The patient experienced respiratory decompensation. Immunophenotyping analysis conducted via flow cytometry identified cells exhibiting moderate CD45 expression and moderate-to-high internal complexity. These cells accounted for 85.8% of the total analyzed cells, representing the blasts, and displayed the following positive phenotype for the markers: CD2 (weak), CD13 (heterogeneous), CD33 (strong, homogeneous), CD34 (moderate), CD45 (moderate), CD64 (moderate), CD117 (weak), and cMPO (strong). The cells were negative for CD4, CD11b, CD14, CD15, CD16, CD56, CD123, and HLA-DR. To further support the laboratory investigation, our reflex testing algorithm included qualitative detection of PML-RARA transcripts, prompting the medical advisory team to seek authorization from the clinical medical staff for performing the molecular biology test. Real-time PCR analysis confirmed the presence of the PML-RARA BCR3 transcript, indicating a positive result. The presence of the PML-RARA BCR3 transcript, in conjunction with weakly positive CD2 and moderately positive CD34 markers, is consistent with microgranular APL. **Conclusions:** This aforementioned case serves as a proof of concept for the value added by specialized remote laboratories, automated reflex testing methods, and real-time medical advisory services in the field of oncology-hematology. This approach enables the identification of rare and specific cases, such as CD34 + APL, reduces the turnaround time between investigative procedures and laboratory diagnosis, and ultimately decreases the overall cost of the diagnostic process.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.239>

CONSULTORIA EM HEMATOLOGIA, UM PROJETO DE EXTENSÃO UNIVERSITÁRIA

FA Fermino, RA Callejas

Universidade Federal da Integração Latino-Americana (UNILA), Foz do Iguaçu, PR, Brasil

Consultoria em Hematologia é um projeto de extensão universitária que consiste em oferecer assessoria para médicos que atuam em outras especialidades e discentes do curso de medicina. As doenças hematológicas consistem num grupo heterogêneo de distúrbios de gravidade e frequência variável que atingem a população em seus diferentes ciclos de vida. Os problemas mais comuns atendidos por serviços de atenção primária são as anemias, mas outras alterações também são frequentes, podendo suscitar preocupação de médicos e pacientes, resultando na necessidade de uma avaliação especializada. As leucopenias são um exemplo importante, bem como demais citopenias detectadas nos hemogramas. Outra situação frequente é a presença de anormalidades em exames laboratoriais sem que necessariamente haja uma justificativa clínica para tal. Alterações de exames da coagulação, nem sempre significam doenças hematológicas. Além disso, algumas doenças não-hematológicas, como infecções e o uso de determinados medicamentos podem causar alterações laboratoriais, gerando confusão no diagnóstico. Além dessas

situações, apesar de se tratar da minoria dos casos avaliados na atenção primária, são parte desse grupo de doenças, as afecções onco-hematológicas - como as leucemias e os linfomas, cujos pacientes necessitam ser avaliados e tratados o mais rapidamente possível, devido à sua gravidade. A cidade de Foz do Iguaçu conta com um pequeno grupo de profissionais para atender as demandas da população com necessidade de avaliação especializada em hematologia e em determinadas regiões o encaminhamento para essa especialidade pode ser demorado, o que faz com que médicos recém-formados, ex-alunos e alunos, necessitem desse tipo de auxílio. Através da consultoria, tem sido possível colaborar com o processo de ensino-aprendizagem dos estudantes de medicina na área de hematologia, colaborar com colegas de outras áreas e prestar assistência à comunidade. As principais solicitações atendidas pelo projeto consistem em auxílio na interpretação de hemogramas e sua correlação com o quadro clínico dos pacientes. Alguns dos mais frequentes diagnósticos foram as anemias carenciais, pancitopenias e plaquetopenias.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.240>

UTILIDADE DA ASSOCIAÇÃO ENTRE PAINEL MIELOIDE E ANÁLISE CITOGENÉTICA NO DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA DE ACORDO COM A CLASSIFICAÇÃO WHO 2022

MJL Watanabe, LGF Cortes, SEA Rosa, CN Silveira, LB Lima, PV Campregher

Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A Leucemia Mieloide Aguda (LMA) é uma neoplasia hematológica associada ao aumento de blastos e perda da regulação e maturação das células mieloides. Os testes citogenéticos e moleculares desempenham um papel fundamental para o diagnóstico da LMA, sendo algumas entidades específicas definidas através destes testes pela Organização Mundial da Saúde (OMS). **Objetivo:** O objetivo desse trabalho foi avaliar comparativamente os resultados dos testes genéticos moleculares e citogenéticos em pacientes com diagnóstico de LMA. **Materiais e método:** Resultados de um painel genético molecular (painel mieloide) composto por 38 genes de 94 amostras de medula óssea ou sangue periférico de pacientes com diagnóstico de LMA foram obtidos do banco de dados do setor de Genética Molecular de um Laboratório Clínico. Estes resultados foram confrontados com os resultados obtidos dos testes citogenéticos realizados em paralelo, quando disponíveis. Amostras foram consideradas positivas quando ao menos uma variante oncogênica foi detectada pelo painel mieloide ou ao menos uma alteração encontrada no cariótipo. Amostras contendo alterações definidoras de alguma entidade específica segundo a classificação de neoplasias mieloides da OMS (5ª edição) foram destacadas. **Resultados e discussão:** Das 94 amostras de LMA em que foi realizado o painel mieloide, 72 apresentaram resultados de cariótipo. Dessas 72 amostras com resultados pareados, 63

(87,5%) tiveram um resultado do painel mieloide positivo, sendo 9 negativas. Das 63 positivas, 25 delas apresentaram alterações definidoras de LMA pela OMS no cariótipo. Das 38 amostras restantes sem alterações definidoras pelo cariótipo, 31 (81,5%) apresentaram alterações definidoras de LMA pela OMS pelo painel molecular. Das 9 amostras negativas pelo painel mieloide, quase 70% delas apresentaram alterações definidoras de LMA no cariótipo. De um total de 72 amostras contendo resultados de cariótipo e painel molecular, 62 (86%) puderam ser definidas em uma entidade específica segundo a classificação da OMS (5ª edição), sendo apenas 10 (14%) definidas por critérios outros (ex.: morfológicos). **Conclusão:** Dessa forma, neste trabalho, fica evidenciada a importância da complementação dos resultados citotípicos aos genéticos moleculares a fim de caracterizar e classificar corretamente as LMAs, dando substrato a um tratamento e acompanhamento adequados da doença.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.241>

VALOR PROGNÓSTICO DAS RAZÕES HEMATOLÓGICAS EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA SUBMETIDAS A POLIQUIMIOTERAPIA

C Coradi, ACL Federige, RF Almeida, LL Smaniotto, AGH Campos, MB Leite, VP Silva, RO Matos, ME Freitas, ACA Goulart, BY Koizumi, MPA Berny, JFG Orrutea, C Panis

Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE), Cascavel, PR, Brasil

Objetivos: O presente estudo objetiva investigar o valor prognóstico das razões hematológicas entre os componentes do hemograma em pacientes com câncer de mama em poliquimioterapia e relacioná-las às características clínico-patológicas da doença. **Materiais e métodos:** Trata-se de um estudo piloto. Pacientes encaminhadas para procedimento cirúrgico no Hospital do Câncer de Francisco Beltrão (CEONC) com lesões sugestivas de carcinoma ductal infiltrante mamário (CDI) foram convidadas a participar. Após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido houve a caracterização histopatológica da biópsia, pacientes com presença de lesões benignas foram excluídas do estudo. Foram incluídas 70 pacientes do sexo feminino portadoras de CDI. As coletas de sangue para realização do hemograma foram feitas ao diagnóstico (D0) e no início de todos os ciclos de tratamento (D21 até D168). Para análise dos dados houve avaliação temporal de D0 a D168, comparando todos os parâmetros, através da análise de variâncias ANOVA pareada para medidas repetidas. Foi considerado significativo $p < 0,05$. Todas as análises estatísticas foram conduzidas no software Graphpad Prism versão 9.0 (Graphpad software, San Diego, CA, USA). A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética Institucional sob CAAE nº 35524814.4.0000.0107. **Resultados:** Dentre as razões analisadas, as maiores significâncias estatísticas foram observadas nas comparações das razões eritrócitos/leucócitos (ERI/LEU) e eritrócitos/linfócitos (ERI/LIN) em relação aos diferentes períodos de tempo (D0 vs. D84,

D105 e D126) em cada grupo, com valor de $p < 0,0001$. Além disso, a relação ERI/LEU mostrou significância entre os períodos D0 vs. D42 e D0 vs. D63. A relação ERI/LIN também apresentou significância no período D0 vs. D63, ambas com valor de $p < 0,05$. A relação ERI/LIN quando relacionada com a presença de linfonodos positivos, mostrou-se significativa no período D147 e quando relacionada com a presença de sítios metastáticos, foi significativa nos períodos D105 e D147. Além disso, a relação ERI/LEU, quando relacionada com a estratificação de risco, apresentou significância estatística nos períodos D0, D21 e D168. Para estas razões apresentadas, os valores de p foram inferiores a 0,01. **Discussão:** A razão ERI/LIN mostrou significância no período D147 quando relacionada com a presença de linfonodos positivos, sugerindo aumento nos linfonodos afetados pela disseminação do câncer. Esta mesma razão apresentou significância em relação a presença de sítios metastáticos. No período D105, a razão ERI/LIN foi reduzida em pacientes com metástase e aumentada em D147, sugerindo que existem variações ao longo do tratamento que dependem do espelhamento da doença. Já a razão ERI/LEU apresentou-se significativamente reduzida em D0, D21 e D168 em pacientes estratificadas como alto risco de óbito e recidiva, ou seja, no início e final do primeiro esquema de tratamento quimioterápico, sugerindo que a relação ERI/LEU pode ser um indicador adicional na estratificação destas pacientes. **Conclusão:** Os resultados indicam que as razões hematológicas podem ser importantes indicadores de prognóstico para pacientes com câncer de mama submetidas a poliquimioterapia, especialmente em relação a desfechos de pior prognóstico, como presença de metástases a distância e estratificação de risco de óbito e recidiva.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.242>

INFLUÊNCIA DO TEMPO E TEMPERATURA DE ESTOCAGEM NA MORFOLOGIA DO SANGUE PERIFÉRICO EM K₃EDTA

AF Ferreira^{a,b}, GFS Sousa^b, R Catelan^b,
G Mecabo^a

^a Universidade Paranaense (UNIPAR), Umuarama, PR, Brasil

^b Laboratório Unilabor, Brasil

Objetivo: Avaliar a influência do tempo e temperatura de estocagem na análise morfológica do sangue periférico coletadas com K₃EDTA, a fim de delimitar as alterações da morfologia após coleta. **Materiais e métodos:** Após a aprovação do CEP-CAAE 70684823.5.0000.0109 da UNIPAR, foram avaliadas 40 amostras coletadas em K₃EDTA de 20 voluntários (colaboradores UNILABOR) que assinaram o TCLE. Foram incluídos no estudo indivíduos com ausência de sintomatologia e/ou diagnóstico prévio. As amostras foram coletadas em duplicata e divididas em dois grupos de 20, sendo TA: armazenado em temperatura ambiente à 20°C, processados após coleta no analisador hematológico DxH 800 Beckman Coulter® e confeccionado o esfregaço por Wright-Giemsa; e TR: armazenado em temperatura refrigerada entre 2° a 8°C. As amostras foram re-

confeccionadas em esfregaço nos tempos de 3, 8, 12, 24, 48 e 72 horas após a coleta. **Resultados:** Dos participantes, 80% eram do sexo feminino com mediana de idade de 32 anos (20 — 50). Na análise morfológica dos eritrócitos em TA, notou-se a formação de equinocitose artefactual após 8 horas em 35% dos casos ($n = 7$) e as alterações se acentuaram consideravelmente em 12 horas. A partir de 24 horas, 100% das amostras demonstraram equinócitos. Nos leucócitos, observou-se discretos sinais de células lisadas e picnose nuclear em 10% das amostras ($n = 2$) a partir de 12 horas e as alterações se acentuaram em 24 horas, afetando 65% ($n = 13$). Após 48 horas da coleta, 100% das amostras cursavam com estas alterações. Também, foi observado vacuolização citoplasmática nos neutrófilos em 35% ($n = 7$). Avaliação plaquetária: não houve alterações notórias. Em TR, os eritrócitos demonstraram maior estabilidade pois somente após 48 horas foi evidente a equinocitose em 100% das amostras. Os leucócitos permaneceram estáveis até 12 horas. As alterações ocorreram de modo mais considerável em 70% ($n = 14$) após 48 horas. Sinais degenerativos mostraram-se acentuados em 100% dos casos em 72 horas, sendo frequente a ocorrência de células lisadas em 85% ($n = 17$) e picnose nuclear em 65% ($n = 13$). Quanto as plaquetas em TR, houve formação de agregados plaquetários em 50% das amostras ($n = 10$) a partir de 72 horas. **Discussão:** Os dados encontrados corroboram com informações já relatadas como a presença de equinocitose. No entanto, eritrócitos normais são pouco afetados quando conservados em TA por até 6 horas (Bain, 2006). Nos leucócitos também foram descritos picnose nuclear e vacuolização citoplasmática em função da fagocitose do anticoagulante. Além disso, este trabalho valida as evidências de que não há alterações morfológicas plaquetárias expressivas em função do tempo e temperatura de estocagem (Dalanhol et al., 2010). É fundamental que o processamento do hemograma, bem como a confecção do esfregaço sanguíneo seja realizado, sempre que possível, com tempo inferior a três horas, já que, após esse período, as alterações morfológicas começam a acontecer e após 12 a 18 horas, tornam-se mais evidentes (Joshi, 2015; Bain, 2006). **Conclusão:** É perceptível que os ambos os modos de estocagem promovem alterações artefatuais significativas, entretanto o armazenamento das amostras em TR retarda em pelo menos 12 horas o processo de degeneração celular. Desta forma, é prudente o processamento das amostras em até 12 horas para temperatura ambiente e em até 24 horas sob refrigeração, em condições normais.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.243>

ANÁLISE DE PROTOCOLOS E PAINÉIS UTILIZADOS PARA DIAGNÓSTICO DE HPN POR MEIO DE ENQUETE REALIZADA POR UM PROVEDOR DE AVALIAÇÃO EXTERNA DA QUALIDADE

F Spagnol^a, P Portela^a, MG Farias^a, C Bastos^b,
A Vieira^b, B Santos^b, JA Poloni^b

^a Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS, Brasil

^b Controllab, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Objetivo: A Hemoglobínia Paroxística Noturna (HPN) é uma doença clonal rara que ocorre nas células-tronco hematopoiéticas caracterizadas por uma mutação somática adquirida do gene *PIG-A*. A Citometria de Fluxo (CF) é um método sensível para a detecção de células deficientes em glicosilfosfatidilinositol (GPI), útil para identificar diversos tamanhos de clones HPN. O objetivo deste estudo foi realizar uma enquete com laboratórios (labs) de análises clínicas a fim de verificar quem realiza o teste para HPN por CF, quais os painéis e protocolos utilizados. Esta enquete foi realizada por provedor de avaliação externa da qualidade para fins de planejamento dos programas e atividades de educação continuada. **Resultados:** A enquete foi respondida por 86 labs sendo que 32 (37,0%) realizam análises por CF para o diagnóstico de HPN. Para os que realizam, foram abordadas perguntas relacionadas à quantidade de eventos adquiridos para as populações analisadas (neutrófilos, monócitos e eritrócitos), quais os marcadores utilizados para a definição da linhagem das populações e quais os marcadores para a pesquisa de clones HPN sendo permitido, nestas duas últimas perguntas, a seleção de mais de uma opção de resposta. Quanto aos resultados dos eventos adquiridos na população de neutrófilos: 3,1% responderam 100 eventos; 53,1% entre 10.000 e 100.000; 37,5% entre 100.000 e 500.000 e 6,3% acima de 500.000. Na população de monócitos: 3,1% responderam 100 eventos; 68,7% entre 5.000 e 100.000; 21,9% entre 100.000 e 500.000 e 6,3% acima de 500.000; e na população de eritrócitos: 15,6% responderam até 100.000 eventos; 34,4% entre 200.000 e 500.000; 46,9% entre 500.000 e 1.000.000 e 3,1% acima de 1.000.000. Em relação aos marcadores da linhagem de neutrófilos, o CD15 e o CD45 foram os mais utilizados (85,2%); linhagem de monócitos, CD64, CD33 e CD45 (87,3%) e da linhagem de eritrócitos, CD235a e CD45 negativo (73,3%). Para a pesquisa de clone HPN na população neutrófilos: 35,7% utilizam aerolisina fluorescente (FLAER); 23,8% CD157; 17,9% CD24; 7,2% CD16; 5,9% CD55; 4,7% CD59 e 3,6% CD66b. Para clone HPN na população monócitos: 37,7% utilizam FLAER; 26,0% CD157; 23,3% CD14; 3,9% CD55 e 2,6% CD59. E para clone HPN na população eritrócitos, 84,3% utilizam CD59 e 10,5% CD55. **Discussão:** A enquete permitiu verificar que os labs usam diferentes estratégias de aquisição de eventos, marcadores de linhagens e de células deficientes de GPI para pesquisa de clone HPN. Há uma pequena parcela de labs que adquirem poucos eventos, e esta estratégia pode resultar em perda da sensibilidade prejudicando a detecção de pequenos clones, importantes para o risco de eventos trombóticos. O FLAER e o CD157, utilizado pela grande maioria dos labs, mostram maior desempenho para detectar células anormais em neutrófilos e monócitos quando comparados a outros anticorpos ancorados a GPI. **Conclusão:** A padronização da técnica para pesquisa de clone HPN é desafiadora, já que é necessário validar diversas etapas. A despeito da existência de diretrizes publicadas com a padronização da técnica, ainda há grande variação nas estratégias de análise realizadas pelos labs. Seguir diretrizes publicadas está diretamente relacionada a maior confiança nos resultados. Por isso, conhecer as condutas usuais para estas análises no EP permite melhor planejamento de atividades de educação continuada pelo provedor, bem como melhoria na qualidade dos resultados e maior segurança para os pacientes.

REAÇÃO LEUCO-ERITROBLÁSTICA POR CRIPTOCOCOSE DISSEMINADA DIAGNOSTICADA POR INFILTRAÇÃO MEDULAR: RELATO DE CASO

VA Bastos, BB Arnold, MG Zanellato, CM Pereira, MAC Domingues, SPF Filho, Niero-Melo L.

Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Botucatu, SP, Brasil

Introdução: Criptococose é uma das principais infecções fúngicas invasivas, distribuída mundialmente, causada por leveduras encapsuladas do gênero *Cryptococcus*. A apresentação clínica é variada, sendo possível a doença disseminada, geralmente em imunossuprimidos. O presente trabalho relata caso de Reação Leuco-Eritroblástica pela infiltração medular por criptococose. **Relato do caso:** Homem, 31 anos, há 5 meses: tosse crônica, febre e cefaleia; perda ponderal de 12 kg, associada a dispneia progressiva, sudorese noturna e fadiga. Teste para COVID-19 negativo. À admissão, saturava 70% em ar ambiente, taquidispneico, com crepitações bilaterais, hipocorado, desidratado e taquicárdico. Hemograma de entrada: GV 4.170.000/mm³ Hb 11,2 g/dL Ht 35% VCM 84,1fl RDW 14,8% HCM 26,9% CHCM 32 pg/dL Plaquetas 162.000/mm³ GB 15.500/mm³ (neutro 13.070_linfo 1.250_mono 1000_eosi 60_baso 20/mm³), e 3% de eritroblastos circulantes. Evoluiu com insuficiência respiratória e instabilidade hemodinâmica, necessitando de cuidados intensivos. TC com linfonodomegalias mediastinais e retroperitoneais, hepatoesplenomegalia. Hipótese inicial de Doença Linfoproliferativa, sendo avaliado pela Hematologia. **Medula Óssea (MO):** citologia hiperclular para idade, representação dos 3 setores do parênquima, sem dispoe/atípias, reação estromal exuberante, importante infiltrado histiocitário e numerosas formas arredondadas, de tamanhos variados, agrupadas, de membrana birrefringente e corpo nuclear arredondado, formando colônias, consistentes com fungos tipo *Coccus* sp., representando grande carga fúngica à amostra. Iniciada imediatamente Anfotericina B, porém paciente evoluiu com rápida deterioração clínica e parada cardiorrespiratória. Declarado óbito em 24 horas após internação hospitalar. Resultado de hemoculturas coletadas à admissão constataavam *Cryptococcus neoformans*. Laudo Anatomopatológico (posterior à citologia) do Coágulo e da Biópsia de MO, após coloração histoquímica Alcian-Blue e Mucicarmim, confirmou alta carga fúngica caracterizada por esporos de diversos tamanhos e gemulação compatível com *Cryptococcus* sp. **Discussão:** Há duas espécies patogênicas em humanos: *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gatii*. Após primo-infecção pulmonar, por via inalatória, a doença pode permanecer localizada ou se disseminar, comumente para o sistema nervoso central e pele, sendo importante fator de risco o status imune. Relatos em MO são raros. No caso descrito, o paciente teve rápida evolução a óbito, sem tempo hábil para avaliar o comprometimento imune, porém sem antecedentes significativos. A mortalidade é elevada. O diagnóstico pode ser estabelecido identificando-se o organismo por cultura, citologia (como no caso descrito), histopatologia (na qual a coloração Alcian-Blue ou Mucicarmim são úteis para a

classificação fúngica) ou pelo antígeno capsular polissacarídeo. **Conclusão:** O presente relato evidencia acometimento incomum por micose profunda, com manifestação hematológica de infiltração medular como primeiro achado laboratorial indicativo. Tais situações são desafios clínicos, uma vez que doenças fúngicas invasivas podem mimetizar doenças mielo-linfoproliferativas, demandando alta suspeição. O atraso no diagnóstico contribuiu para um desfecho sombrio. A morfologia da MO teve papel decisivo para o diagnóstico e protagonismo inequívoco para o entendimento do presente caso.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.245>

ACHADOS EM SANGUE PERIFÉRICO E ASPIRADO DE MEDULA ÓSSEA QUE CORROBORAM PARA DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME MIELODISPLÁSICA COM SIDEROBLASTOS EM ANEL

CFR Rossetto^a, FA Tavares^a, JM Azanha^a, LN Melo^b, PFC Magalhães^a, AB Castro^a, CL Miranda^a

^a Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Botucatu, SP, Brasil

^b Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP), Botucatu, SP, Brasil

Objetivo: Este trabalho teve o objetivo de demonstrar que os achados laboratoriais encontrados no sangue periférico podem auxiliar e complementar os laudos de mielogramas de pacientes com suspeita de Síndrome Mielodisplásica com Sideroblastos em Anel. **Material e métodos:** O presente estudo teve aspecto experimental com revisão de literatura, onde elencou-se os principais aspectos encontrados na Síndrome Mielodisplásica para compor o embasamento teórico deste estudo. Foi realizado no laboratório de Citoquímica a metodologia da coloração Azul da Prússia (PERLS) em esfregaço de sangue periférico e em aspirados de Medula óssea. Inicialmente corou-se as lâminas no corador automatizado SPS® pela coloração de May-Gruwald-Giemsa para posteriormente realizar a coloração de PERLS. As lâminas permaneceram em imersão em álcool metílico por 24 horas. Em seguida realizou-se a hidratação das lâminas em água corrente e em água destilada. Foi realizada a imersão das lâminas em uma solução de ácido clorídrico a 2,5% e ferrocianeto de potássio a 2,5%, após lavagem e secagem das lâminas, estas foram submetidas em imersão em uma solução de vermelho rápido nuclear. Por fim, realizou-se a desidratação do material em cubas contendo álcool metílico e xilol. **Resultados:** Foi observado no esfregaço de sangue periférico corado por May-Grunwald-Giemsa a presença de corpúsculos de Pappenheimer reportados em laudo. No mielograma foi evidenciado a presença de precursores eritróides. Para confirmar os achados em questão, foi realizada a coloração PERLS nos dois materiais (sangue periférico e mielograma), que evidenciou respectivamente a presença de grânulos de depósitos de ferro nas hemácias (corpúsculo de Pappenheimer) e Sideroblastos em Anel.

Discussão e conclusão: O presente estudo evidenciou que a avaliação morfológica do esfregaço sanguíneo é extremamente importante para complementar o laudo, sendo relatado quando observado a presença de corpúsculos de Pappenheimer (em sangue periférico) e Sideroblastos em Anel (em aspirados de medula óssea), ambos evidenciados de forma específica pela coloração de PERLS. Sendo assim, devido à sensibilidade desta técnica, destacou-se a sua importância como ferramenta auxiliar no diagnóstico preciso da Síndrome Mielodisplásica com Anemia Sideroblástica, permitindo assim, intervenções terapêuticas mais adequadas para os pacientes.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.246>

DIVERSITY OF β -GLOBIN HAPLOTYPES IN SICKLE CELL DISEASE PATIENTS FROM BRAZIL

ESR Sandoval^a, J Milhomens^a, LB Viana^a, JS Borges^a, RA Panepucci^a, KTM Grilo^b, KTM Grilo^b, CL Prochaska^b, R Haddad^c, LE Leite^c, J Elion^d, WE Nemer^d, ACS Pinto^a, FLS Santos^a, M Romana^d, DT Covas^{a,e}, S Kashima^a

^a Centro de Terapia Celular (CTC), Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto (FUNDHERP), Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, Brazil

^b Centro de Hematologia e Hemoterapia do Paraná (HEMEPAR); Secretaria de Estado da Saúde do Paraná (SESA), Curitiba, Brazil

^c Núcleo de Medicina Tropical (NMT), Universidade de Brasília (UnB)/Faculdade UnB, Brasília, Brazil

^d Unité Biologie Intégrée du Globule Rouge, Université des Antilles, Inserm 1134, Laboratoire d'Excellence GR-Ex, Guadalupe, France

^e Department of Clinical Medicine, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, Brazil

The characterization of beta globin (β -Hbb) gene haplotypes in sickle cell anemia patients continues to be a valuable source of information for understanding the heterogeneity of the clinical manifestations of this disease and for the regional and global interpretation of human migrations. In this work, we performed the characterization of the main β -Hbb gene haplotypes in 327 sickle cell disease patients from the South, Midwest and Southeast of Brazil, applying a multiplex system of single nucleotide polymorphisms (SNP). In addition, a comparative historical investigation was carried out on the distribution of β -Hbb haplotypes in Brazil and in twelve Brazilian states. Our results revealed that the Central African Republic (CAR) or Bantu haplotype was the most common in the Southeast (68%), Midwest (64%) and South (74%) regions of Brazil, followed by Benin (BEN), found in 28%, 35% and 19% respectively. The distribution of genotypes revealed a predominance of CAR/CAR in the Southeast (51%) and South (58%) regions, but in the Midwest region, the most patients

(44%) had BEN/CAR genotypes, followed by CAR/CAR (43%) and BEN/BEN (13%) genotypes. When we evaluated the scenario of the β -Hbb gene haplotypes distribution in Brazil, we found the most prevalent was CAR (65%) followed by Benin (28%). This result reflects the data found in the majority of the evaluated Brazilian states, except for Bahia, which showed a predominance of the Benin haplotype (47%). Indeed, it is important to emphasize that this result corresponds mainly to the South, Southeast and Northeast Brazilian regions and for the Midwest and North regions, studies still are scarce or non-existent. The historical analysis of the β -Hbb gene haplotypes distribution revealed an increasing trend (1.2-fold) in the percentage of individuals with CAR haplotype and a decrease of Benin over the years, except for Bahia and Rio Grande do Sul. Though, the interpretation of this result requires considerations related to the methodology used in the study, sample number and the region-specific population evaluated. However, the increasing number of CAR haplotype individuals is worrying, since this haplotype is associated with more severe clinical outcomes in sickle cell patients. In conclusion, understanding the β -Hbb gene haplotypes distribution in Brazil can contribute significantly to improvements in clinical management and therapeutic care in each region, including specific and personalized interventions to increase the survival of sickle cell patients. **Funding:** FAPESP2017/26950-6; FUNDERP.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.247>

GRÂNULOS VERDES BRILHANTES: RELATO DE TRÊS CASOS CLÍNICOS COM DESFECHOS DIVERGENTES

ES Silva, LAL Pedroza, MV Diniz, AP Silva, DRC Silva, SPF Rosa, GS Arcanjo, MAC Bezerra

Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

Introdução/Objetivos: A presença de inclusões citoplasmáticas verdes brilhantes em neutrófilos e monócitos está descrita na literatura associada à insuficiência hepática aguda e morte iminente. O objetivo do trabalho foi relatar três casos de pacientes com quadros clínicos distintos, presença de grânulos verdes brilhantes e desfechos divergentes. **Material e métodos:** Os pacientes foram admitidos no Hospital das Clínicas - UFPE, e seus dados obtidos através do sistema AGHU (Aplicativo de Gestão para Hospitais Universitários). **Resultados:** Paciente 1, sexo masculino, 64 anos com adenocarcinoma de próstata estágio IV e DRC (Doença Renal Crônica), dialítico há 1 ano, foi admitido na oncologia após queda do estado geral e dores generalizadas. Exames laboratoriais: ureia: 43 mg/dL; creatinina: 2,1 mg/dL; BT (Bilirrubina Total): 0,63 mg/dL; INR (Razão Normalizada Internacional): 2,15 segundos; albumina: 1,9 g/dL; PCR (Proteína C Reativa): 35,7 mg/dL; Hb: 5,0 g/dL; leucócitos: 10.740/mm³, com desvio à esquerda; plaquetas: 140.000/mm³. Ao esfregaço sanguíneo observou-se a presença de grânulos verdes brilhantes em vários neutrófilos. Após 24h, o paciente evoluiu a óbito. Paciente 2, sexo feminino, 26 anos, portadora de SIDA

(Síndrome da Imunodeficiência Adquirida) desde a infância, retornou ao uso de TARV (Terapia Antirretroviral) após anos de interrupção, foi internada apresentando vômitos em borra de café, sangue na cavidade oral, icterícia e desorientação. Exames laboratoriais: ureia: 228 mg/dL; creatinina: 7,7 mg/dL; AST: 1081U/L; ALT: 127U/L; BT: 14 mg/dL; INR: 2,9 segundos; albumina: 2,0 g/dL; PCR: 34,2 mg/dL; Hb: 6,5 g/dL; leucócitos: 1.170/mm³; plaquetas: 120.000/mm³. No esfregaço sanguíneo foi observado presença de raros grânulos verdes brilhantes nos neutrófilos e inclusões sugestivas de *Histoplasma spp.* Dentro de 24h, a paciente também foi a óbito. Paciente 3, sexo masculino, 75 anos com adenocarcinoma de próstata, estágio IV, foi admitido ao relatar dor lombar persistente. Após 3 meses, o estado do paciente evoluiu para quadro de sepse. Aos exames laboratoriais: ureia: 141 mg/dL; creatinina: 2,0 mg/dL; AST: 393U/L; ALT: 218U/L; BT: 0,43 mg/dL; albumina: 2,5 g/dL; PCR: 83 mg/dL; Hb: 7,4 g/dL; leucócitos: 13.170/mm³; plaquetas: 280.000/mm³. A partir do esfregaço sanguíneo, observou-se a presença de grânulos verdes brilhantes em alguns neutrófilos e monócitos e desvio à esquerda. Neste caso, o paciente sobreviveu. **Discussão:** A natureza das inclusões verdes, bem como sua definição morfológica, ainda é pouco compreendida. Alguns estudos sugerem que esses grânulos são compostos por biliverdina, resultante da liberação de componentes do fígado devido à hepatite necrotizante aguda. Sua ocorrência está associada a um prognóstico negativo, com uma janela de 24 a 72 horas para a morte. No entanto, cerca de 10 a 15% dos pacientes sobrevivem, mas permanecem com prognóstico desfavorável. Os resultados obtidos, em sua maioria, corroboram com os dados da literatura. Apesar disso, um dos pacientes sobreviveu e os grânulos verdes não foram mais visualizados em seu esfregaço sanguíneo. **Conclusão:** Diante do exposto, entende-se a necessidade de reconhecer e relatar o achado devido à sua gravidade e risco de morte iminente. Além disso, precisa-se de mais estudos sobre a exata relação dos grânulos verdes com o prognóstico e desfecho clínico.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.248>

BIÓPSIA DE MEDULA ÓSSEA: PERFIL DE EXAMES REALIZADOS NO HOSPITAL MUNICIPAL “DR. JOSÉ DE CARVALHO FLORENCE”

LG Nogueira, ACK Vieira

Hospital Municipal “Dr. José de Carvalho Florence” (HMJCF), São José dos Campos, SP, Brasil

Introdução: O exame de biópsia de medula óssea além de seguro, é utilizado para avaliar as diversas condições hematológicas. Atualmente, a Biópsia de Medula Óssea tem indicação no diagnóstico de patologias hematológicas, dos carcinomas metastáticos para medula óssea, das doenças de depósito e inclusive de doenças infecciosas. Por ser um exame de custo acessível, com reduzidas contraindicações e que apresentam segurança para diagnósticos definitivos, este é realizado no Hospital “Dr. José de Carvalho Florence”. **Objetivo:** Compreender quais são as características dos pacientes e o

resultado de seus exames de biópsias de medula óssea no período Janeiro de 2018 a Dezembro de 2022. **Material e método:** Trata-se de um estudo observacional transversal, com aprovação no CEP sob número 6.039.868. O estudo descreve a distribuição dos resultados das biópsias de medula e outras características sem que haja uma preocupação com relações causais ou outras hipóteses. **Resultados e discussão:** Avaliamos retrospectivamente 33 biópsias e foram analisados dados como idade, sexo, indicação do exame, alterações encontradas e sua distribuição. Idade mediana anos (18 a 83 anos); Dos 33 exames, 8 tinham Mieloma Múltiplo como principal suspeita diagnóstica, outras indicações foram n = 7 pancytopenia, n = 6 organomegalia e n = 3 pesquisa de infiltração metastática ou infecciosa. A displasia de uma ou mais linhagens hematopoéticas esteve presente em n = 28 (84,84%). **Conclusão:** A partir dos dados obtidos, pode-se notar a necessidade de estudar a medula óssea, associando a clínica do apciente, em um número maior de pacientes. De modo a auxiliar na identificação diagnóstica precoce e no entendimento da patogênese das doenças mais incidentes neste serviço. Para realizar um mapeamento dos perfis sociodemográficos e clínicos, definindo assim o real direcionamento das demandas iniciais de investigação e que para no futuro poder subsidiar estudos de sobrevida e caracterização dos quadros de evolução, com possibilidade de discussão dos principais fatores relacionados aos desfechos encontrados.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.249>

CORPÚSCULOS DE ALDER-REILLY E SUA IMPORTÂNCIA NO DIAGNÓSTICO DE MUCOPOLISSACARIDOSE DO TIPO VI

TA Barros^a, BS Fernandes^a, IM Menezes^a, FM Gomes^a, GHT Lorangeira^b, NCKD Santos^b, MG Ribeiro^b

^a Grupo Fleury, São Paulo, SP, Brasil

^b Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira (IPPMG), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Objetivos: Demonstrar como a hematoscopia pode auxiliar no diagnóstico da mucopolissacaridose (MPS VI) na prática clínica. **Material e métodos:** Relato de dois casos de gemelares com achados de corpúsculos de Alder-Reilly na hematoscopia, característicos de MPS VI. O hemograma completo foi realizado pelo analisador automatizado XN-10 e a análise digital da morfologia celular pelo sistema automatizado CellaVision Di-60. **Resultados:** Criança de dois anos, após consulta de rotina em puericultura, realizou hemograma completo a pedido de sua médica. Embora apresentasse índices hematimétricos da série vermelha, plaquetometria e leucometria dentro da normalidade, houve alerta pelo aparelho por dúvida na contagem de basófilos. Seguindo o procedimento padrão, realizamos a hematoscopia que não demonstrava basofilia. No entanto, evidenciamos abundantes granulações púrpuras grosseiras em neutrófilos e inclusões metacromáticas citoplasmáticas, circundadas por áreas claras em linfócitos e monócitos. Achados característicos de MPS VI, conhecido

como corpúsculos de Alder-Reilly. Realizado, então, contato com a médica solicitante que encaminhou a criança para a avaliação de médico geneticista. Nessa consulta, foi evidenciado que tanto a criança quanto seu irmão gêmeo, filhos de pais consanguíneos saudáveis, apresentam alterações fenotípicas que corroboravam a hipótese diagnóstica: macrocra-nia, fâcies grosseira, ponte nasal deprimida, pescoço curto, manchas mongólicas, limitação articular generalizada, mãos e pés pequenos. Além disso, o posterior estudo radiológico evidenciou disostose multiplex e o irmão apresentava as mesmas alterações à hematoscopia. Na anamnese dirigida sobre a história pregressa: pré-natal de diabetes gestacional com insulino-terapia, nascidos de parto vaginal, idade gestacional de 30 semanas e medidas antropométricas adequadas. Ambos necessitaram de intubação orotraqueal e internação em UTI neonatal. Histórico de múltiplas infecções respiratórias, déficit auditivo e evolução com atraso dos marcos motores e da fala, distúrbio comportamental e déficit de crescimento. Realizado o exame genético confirmatório por sequenciamento de nova geração (NGS) que evidenciou variantes patogênicas, em homozigose, no intron 5 do gene ARSB (c.1143-1G>C), ratificando assim o diagnóstico de MPS VI em ambos. **Discussão:** MPS VI (ou síndrome de Maroteaux-Lamy) é uma doença de depósito lisossômico relacionada à deficiência da enzima arilsulfatase B, resultando em acúmulo de dermatan sulfato. A patologia possui herança autossômica recessiva e prevalência estimada em 0.23 a cada 100 000 nascidos vivos. Os pacientes com MPS VI exibem uma ampla variabilidade de sintomas multissistêmicos com evolução crônica e progressiva e acometimento músculo esquelético, cardiopulmonar, assim como córnea, pele, fígado, baço, cérebro e meninges. Atualmente, a reposição da enzima específica, melhora o prognóstico da doença e, quanto mais precocemente haja a suspeita e a confirmação do diagnóstico, menor a progressão do dano com maior qualidade de vida. **Conclusão:** A hematoscopia cuidadosa e a interação entre laboratório e médico solicitante, permitem que diagnósticos sejam feitos de forma precoce e assertiva. Nesses casos relatados, foi possível iniciar tratamento específico rapidamente, impactando positivamente na vida das crianças envolvidas.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.250>

VALIDATION OF A RAPID AND SENSITIVE MGB PROBE-BASED REAL-TIME PCR FOR DETECTING JAK-2 V617F MUTATION

C Pugliesi, RR Loiola, S Lanes, A Marinato, R Prot-Siqueira

Flow Diagnósticos, São Paulo, Brazil

Introduction: Research on point mutations in onco-hematology plays a critical role in understanding neoplasias and formulating effective treatment strategies. In this context, investigating the V617F mutation in the JAK-2 gene is of particular significance for diagnosing BCR-ABL negative myeloproliferative syndromes, notably Polycythemia vera. A range of techniques, including sequencing, PCR + RFLP, and real-time PCR, can be employed for this purpose. This study aims

to describe the utilization of real-time PCR with a specific MGB probe to detect the V617F mutation in the JAK-2 gene. We also present the retrospective results obtained from peripheral blood samples of 250 patients who were assessed between July 2022 and July 2023 due to suspected myeloproliferative disorders (MPD). **Objectives:** The primary objectives of this study are to validate a rapid, cost-effective, and sensitive MGB TaqMan probe-based real-time PCR method, coupled with automatic magnetic DNA extraction (EXTRACT MPTA, Locus) compared with column manual extraction (Promega), for detecting the JAK-2 V617F mutation in an onco-hematology remote laboratory (ROLF). Additionally, we aim to evaluate the incidence of the V617F mutation in the 250 cases submitted to ROLF. **Methods:** For the real-time PCR reaction, we utilized a specific MGB probe (Thermo) targeting the V617F mutation (rs77375493) along with the SNP detection master mix reagent. The PCR was performed using a Rotor-Gene Q instrument (Qiagen), and the raw fluorescence data were analyzed at cycle 45. To assess sensitivity, we conducted tests using a homozygous cell line for the mutation (HEL 92). **Results:** Among the 250 cases (126 females and 124 males) originating from 28 different hospitals in Brazil, 63 (25.2%) tested positive for the V617F mutation, with a relatively equal distribution between genders ($p=0.1459$). The mean age of V617F positive samples was 66 years compared to 55 years for negative samples ($p < 0.0001$). Analysis of fluorescence intensity at cycle 45 of real-time PCR in positive and negative samples for the V617F mutation revealed remarkable sensitivity, detecting the presence of the mutated allele down to 1% (limit of detection - LOD). The average fluorescence intensity was 0.52 for mutated samples and 0.04 for non-mutated samples ($p < 0.0001$, Mann-Whitney test). DNA from 32 samples and diluted controls were extracted manually and automatically (magnetic) and 100% agreement was obtained. **Conclusion:** Our study demonstrates the clinical relevance and high sensitivity of real-time PCR with the MGB probe for detecting the V617F mutation in the JAK-2 gene. It accurately identifies V617F mutation even at low levels (1% LOD). The automatic magnetic DNA extraction setting offers a rapid and cost-effective alternative to manual column extraction. Notably, we observed a significant correlation between the V617F mutation and older age, with positive samples having a mean age of 66 years compared to 55 years for negative samples ($p < 0.0001$). These findings have important implications for molecular diagnostics in onco-hematology, enabling early and precise diagnosis of myeloproliferative disorders (MPD).

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.251>

FAST AND COST-EFFECTIVE RNA EXTRACTION FOR BCR-ABL QUANTIFICATION IN ONCO-HEMATOLOGY LABORATORIES

C Pugliesi, RR Loiola, S Lanes, A Marinato, R Prot-Siqueira

Flow Diagnósticos, São Paulo, Brazil

Background: Chronic myeloid leukemia (CML) is a myeloproliferative neoplasm characterized by the presence of a

BCR-ABL1 rearrangement; its detection and quantification by real-time quantitative PCR (RQ-PCR) plays a central role in CML diagnosis, therapy monitoring, and sequencing to identify resistance mutations in case of therapy failure. To evaluate the molecular response of CML, BCR-ABL1 quantification must be calculated on the international scale (IS%) for which RQ-PCR has the necessary sensitivity (up to 10⁻⁵). Currently, BCR-ABL1 quantifications are ubiquitous in onco-hematology laboratories (OHLs; 70% of tests performed in our OHL), whereby quality, cost, and turn-around-time are of critical importance. Today, the majority of OHLs in Brazil rely on laborious manual RNA-extraction methods (e.g., Trizol) that usually require 8 mL of peripheral blood (PB) to monitor CML. Here, we report a strategy that requires only 2 mL of PB in combination with the automated magnetic DNA/RNA-extraction kit Extracta-MPTA (Locus do Brasil) for CML diagnosis and monitoring. **Methods:** BCR:ABL1 was quantified and its IS% determined using our developed kit, which was calibrated using ERM-AD263 and UK-NEQAS (external quality assessment). Total RNA was extracted from 40 PB samples, after erythrocyte lysis using two different methods: 1) Leukocytes from 8 mL of PB were extracted manually using Trizol; 2) leukocytes from 2 mL of PB were automatically extracted using Extracta-MPTA (Locus do Brasil). BCR-ABL1 quantification, BCR-ABL1 IS%, and BCR quantification (internal control) were compared statistically (paired t-test). The reproducibility was evaluated by analyzing 20 replicates; the low limit of the leucocyte number to BCR:ABL1 quantification using Extracta-MPTA were also evaluated. Median and moving means of 135 unpaired samples were used to monitor BCR-ABL1 IS% between Trizol, Extracta-MPTA, while EQA from UK-NEQAS was also evaluated using both methods. In parallel, RNA was extracted by both methods from 20 samples for the diagnosis of acute lymphoblastic leukemia (ALL) (BCR-ABL p190 transcript) and acute promyelocytic leukemia (APL) (PML-RARA transcript). **Results:** A comparison of BCR-ABL1, BCR, and %IS in 40 paired samples showed that the results obtained from Trizol or Extracta-MPTA are comparable (paired t-test: $p=0.4222$, $p=0.9263$, and $p=0.071$, respectively). The reproducibility was evaluated by BCR quantification (24%). A comparison of the medians from 135 unpaired samples extracted using Trizol and Extracta-MPTA revealed that BCR-ABL1 IS% distribution among our patients is stable over time ($p=0.7704$; Mann Whitney: $r^2=0.0012$). EQA was extracted using both methods and the results were identical. A comparison between Trizol and EXTRACTA_MPTA for ALL and APL was 100% identical (Fischer; $p=1,000$). **Conclusions:** Both RNA extraction methods are suitable for OHLs for PML-RARA and BCR-ABL (p190 and p210) detection and CML diagnosis/monitoring by BCR-ABL1 detection/quantification. By using Extracta-MPTA the amount of PB used to obtain RNA can be reduced by 75%, test results can be obtained within 4 h, and direct reagent costs are reduced by 25% with a minimum of hands-on time.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.252>

ENSAIOS DE HEMOSTASIA E AUTOIMUNIDADE NO AUXÍLIO DIAGNÓSTICO DE DOENÇAS RELACIONADAS À TROMBOFILIA

PR Silva, SM Oliveira, LP Finholdt, D Rotoly, S Senito, L Lima, GL Franco, E Meirelles

Laboratório Núcleo de Análises Clínicas, Goiânia, GO, Brasil

Objetivo: Comparar hemostasia e autoimunidade (Anticoagulante lúpico, Anticardiolipina IGM/IGG, proteína C atividade, proteína S Livre, Fator Antinuclear e autoanticorpos de triagem para Lúpus) em casos de investigação ou monitoramento das patologias de Síndrome Antifosfolípide, Lúpus, Reumatismo, AVC, Trombose venosa, embolia pulmonar, infarto e abortamento em pacientes atendidos pelo Laboratório Núcleo de Análises Clínicas. (GO), Brasil. A Síndrome Antifosfolípide (SAF) é uma doença autoimune que traz a presença de trombose e/ou abortos. É uma trombofilia adquirida, podendo ser primária (aparece isolada) ou secundária (quando presente com outras doenças, por exemplo o Lúpus Eritematoso Sistêmico – LES). As Trombofilias são defeitos da hemostasia que podem ser herdados ou adquiridos e ocasionam hipercoagulabilidade. Dentre os mais citados para diagnóstico da SAF e demais Trombofilias são necessários testes como a Anticardiolipina IGM/IGG e testes de coagulação dependentes de fosfolípidos via TTPa e via Drvv - (Anticoagulante lúpico) triagem e confirmatório, proteínas C e S e mutação G20210A do gene da protrombina. Comparamos a incidência do conjunto positivo de testes de anticoagulante lúpico, Anticardiolipina IGM/IGG, e proteína C atividade e S negativos na população de goiás, atendida pelo Laboratório Núcleo de Análises Clínicas e sua manifestação em doenças de base pela metodologia coagulométrica do sysmex cs 2500. Foram analisadas 362 amostras de pacientes com idade entre 1 e 90 anos de ambos os sexos no período de Janeiro a Junho de 2023, encontramos 7 amostras com teste de FAN, anticoagulante lúpico, Anticardiolipina IGM/ IGG positivos (0,55%) tendo como doença de base LES e reumatismo, entre mulheres em idade fértil foram analisadas 5 amostras com abortamento (1,18%), em amostras com CID para AVC, trombose venosa, embolia pulmonar, infarto não foram encontrados amostras positivas (0%) dos testes em conjunto citados acima. **Conclusão:** a importância deste estudo está na análise estatística da correlação dos exames citados acima e sua prevalência de resultados positivos em CID informados pelo médico a fim de contribuir para futuros estudos relacionados a Trombofilias.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.253>

CÉLULAS LE E A IMPORTÂNCIA DA ANÁLISE MORFOLÓGICA DE MEDULA ÓSSEA EM PANCITOPENIAS: RELATO DE CASO

LP Menezes, IA Campinas, MT Souza, RO Coelho, BB Cal, ME Pelicer, BB Arnold, ACB Sibar, TSP Marcondes, LN Melo

Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Botucatu, SP, Brasil

A descrição inicial das Células LE ocorreu em 1948 durante a análise de mielogramas em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), tornando-se um importante indicativo de especificidade para essa doença, desde aquela época. Estas células correspondem a leucócitos polimorfonucleares contendo um homogêneo corpúsculo de inclusão, que podem ser encontradas na medula óssea (MO), sangue periférico (SP) e fluidos corporais (ex. líquido pericárdico). Por ser específico para o LES, a descrição das células LE foi considerada um dos critérios diagnósticos pelo Colégio Americano de Reumatologia (ACR) em 1971, e permaneceu como o critério mais específico por décadas, apesar da baixa sensibilidade (50-80%). No entanto, com a identificação dos autoanticorpos e a revisão dos critérios pelo ACR em 1982, esse método perdeu sua importância definidora de diagnóstico, tendo sido removido dos critérios estabelecidos em 1997. Embora o modelo atual de investigação para o LES tenha evoluído para análises laboratoriais mais refinadas somadas a critérios clínicos, apresentamos relato de caso observado em hospital universitário de nível terciário. No presente caso, por meio da análise morfológica da medula óssea (mielograma) devido à pancitopenia, foi possível definir, com grande grau de evidência, a patologia que acometia a paciente, agindo prontamente com as intervenções necessárias. **Caso clínico:** Paciente do sexo feminino, 71 anos, branca. **Antecedentes pessoais:** hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, doença renal crônica e osteoartrite nodal em mãos. Manifestações iniciais desde há 1 mês: inapetência, náuseas, vômitos, perda de peso significativa, astenia e mialgia difusa. Evoluiu com piora da função renal com uremia e necessidade de terapia renal substitutiva (hemodiálise inicialmente). **Dados laboratoriais:** proteinúria, anemia, plaquetopenia e linfopenia, o que motivaram a solicitação de avaliação hematológica. Para investigação de síndrome consumptiva com pancitopenia foi indicada avaliação da medula óssea (cito-histologia). À citologia o setor granulocítico revelou-se hiper celular, com maturação conservada, eosinofilia discreta e numerosas Células LE em neutrófilos e raras em eosinófilos, perfazendo mais de 10% da celularidade do setor. Diante da análise citológica, associada ao quadro clínico e ao relato de uso de Hidralazina há pelo menos um ano, foi feita a hipótese de Lúpus Induzido por Droga. Como complementariedade diagnóstica realizou-se coleta de auto-anticorpos e dosagem de complemento com os seguintes resultados: Fator Antinúcleo positivo 1:320, Anti-DNAs positivo, Anticardiolipina Igm e IgG positivos. **Discussão e conclusão:** Os achados clínico-laboratoriais de citopenia(s), que levaram à avaliação morfológica de MO, mostrou alteração neutrofílica incomum na rotina hematológica (Células LE), mas cuja evidência orientou o diagnóstico etiológico e terapêutica pertinente para Lúpus Droga-Induzido em paciente idosa, fora da faixa etária epidemiologicamente esperada para tal patologia.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.254>

PREVALÊNCIA DAS PRINCIPAIS HEMOGLOBINOPATIAS DOS PACIENTES ATENDIDOS PELA FUNDAÇÃO HEMOPE

GL Xavier^a, RF Pimentel^b, GVA Barreto^b,
GJB Albertim^{c,d}

^a Grupo Fleury, São Paulo, SP, Brasil

^b Fundação de Hematologia e Hemoterapia de
Pernambuco (HEMOPE), Recife, PE, Brasil

^c Hospital das Clínicas da Universidade Federal de
Pernambuco (HC-UFPE), Recife, PE, Brasil

^d Centro Integrado Universitário de Saúde Amaury
de Medeiros (CISAM), Recife, PE, Brasil

Introdução/Objetivos: Identificar as hemoglobinopatias (patologias hereditárias resultantes de mutações nos genes que codificam as cadeias globínicas alfa (α) e beta (β) da hemoglobina) prevalentes em pacientes atendidos pela Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco HEMOPE correlacionando as informações obtidas com os dados epidemiológicos da população de Pernambuco. **Materiais e métodos:** Estudo observacional, epidemiológico do tipo seccional, retrospectivo e transversal, com abordagem quantitativa, por meio de análise do banco de dados dos pacientes (prontuário físico e sistema informatizado- SoulMV). A população estudada foi composta por pacientes atendidos no período de junho de 2019 a junho de 2021. As variáveis analisadas foram: sexo, idade, e dados relativos à eletroforese de hemoglobinas (pH alcalino em fita de acetato de celulose) e HPLC em meio automatizado, pelo analisador D-10 (Bio-Rad Laboratories, Hercules, Califórnia, EUA). Foi extraído um grupo amostral (60 pacientes) para obter informações clínica e de tratamento. O processamento e banco de dados foram organizados pelo programa Microsoft Office Excel e estatística realizada mediante cálculo do percentual das variáveis. **Resultados:** Foram coletadas 2486 fichas de solicitação de exames, das quais 835 foram descartadas por dados incompletos ou repetidas. Sexo feminino foi mais prevalente (55%) em comparação aos pacientes de sexo masculino (45%), com média de idade de 22,2 anos, e de 17,7 anos, respectivamente. Quanto ao perfil hemoglobínico, além do genótipo AA (fenótipo normal) considerado padrão, foram identificadas outras 17 variações genotípicas, incluindo as hemoglobinas variantes S e C. Dentre os pacientes analisados o traço falciforme foi estabelecido como prevalente constituindo (27,38%) do total, seguida da anemia falciforme com aumento da hemoglobina fetal (17,57%), anemia falciforme (11,57%) e interação de hemoglobina S/C (4,54%). Os valores da HbA2 aumentados, indicativo de talassemia beta minor, constituem 6,24% do total de pacientes. A respeito do quadro clínico dos pacientes selecionados, as ocorrências mais prevalentes são crises vaso-oclusivas (44%), hepatoesplenomegalia (22%) e colelitíase (19%). Quanto aos medicamentos para tratamento, em sua maioria foram utilizados analgésicos, anti-inflamatórios e antipiréticos para controle de sintomas gerais, ácido fólico (55%) e hidroxíureia (32%) para menor agravamento da anemia. **Discussão:** A prevalência de casos varia de acordo com as regiões estudadas, principalmente em países miscigenados, como o Brasil. A dispersão dos genes para as hemoglobinas variantes no Brasil está intimamente

relacionada com a composição étnica populacional, resultante do processo de colonização. Dentre os dados analisados, a alteração prevalente é a de heterozigose da hemoglobina S chamada traço falciforme, seguida da homozigose da hemoglobina S, a anemia falciforme. Os casos de interação de hemoglobinas S e C, e heterozigose da hemoglobina C (traço) encontram-se logo após em porcentagem significativamente maior que os casos de homozigose de hemoglobina C. **Conclusão:** A prevalência dos casos de traço falciforme no grupo amostral de pacientes do HEMOPE condiz com dados de estudos de prevalência de hemoglobinopatias na região. As hemoglobinopatias, em evidência as variantes estruturais patológicas constituem um grupo de grande importância à saúde pública, visto a possibilidade de agravamento dos quadros clínicos.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.255>

ASSOCIAÇÃO ENTRE HB S [HBB:C.20A>T (P.E7V)] E HB TSUKUMI [HBB:C.352C>T (P.H118Y)] EM DOIS BEBÊS BRASILEIROS

BB Oliveira^a, GA Pedrosa^a, APM Geraldo^b,
VRP Pinheiro^b, MPA Veríssimo^c, FF Costa^d,
MF Sonati^a, MNND Santos^a, SEDC Jorge^a

^a Laboratório de Hemoglobinopatias, Departamento
de Patologia, Faculdade de Ciências Médicas,
Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP),
Campinas, SP, Brasil

^b Centro Integrado de Pesquisas Oncohematológicas
na Infância (CIPOLI), Universidade Estadual de
Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

^c Centro Infantil Boldrini, Campinas, SP, Brasil

^d Centro de Hematologia e Hemoterapia
(Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas
(UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

A HbS [HBB:c.20A>T (p.E7V)] é a variante de hemoglobina (Hb) mais prevalente e amplamente estudada devido às complicações clínicas quando em homozigose ou em associação a outra Hbpatia. Descrevemos aqui a associação entre HbS e HbTsukumi [HBB:c.352C>T (p.H118Y)], variante silenciosa, encontrada em dois bebês (P1 e P2) de famílias distintas. Triagem neonatal por focalização isoeletrica (IEF - RESOLVE® Neonatal Hemoglobin Test Kit pH 6-8, Perkin Elmer) de dois bebês, brancos, sexo feminino, com cerca de 50 dias de vida, provenientes do Departamento Regional de Saúde VII do estado de SP, presumidamente não aparentados, apresentou o seguinte perfil: HbS, HbF e HbF-acetilada em concentração maior que a esperada. Cromatografia líquida de alta performance (HPLC - nbs Newborn Screening System, Bio-Rad) revelou padrão diferente de IEF: HbS, HbF e HbA. Os casos foram encaminhados ao Laboratório de Hemoglobinopatias (FCM/Unicamp) para elucidação. Índices hematimétricos de P1 e P2, ambas as mães (MP1 e MP2) e do pai de P2 (PP2) apresentaram padrão normal à exceção de P2 e MP2, com discretas microcitose e hipocromia. Eletroforese em pH alcalino e HPLC de troca catiônica (Variant II, Bio-Rad), revelaram o perfil HbA2, HbS, HbF e HbX (=HbA, com migração/elução da

HbTsukumi concomitante à HbA, como variante silenciosa). Os percentuais de HbS foram 26,4% (P1) e 18,6% (P2) e da variante rara foram de 33,5% (P1) e 25,5% (P2). A presença de HbS foi detectada em MP1 e MP2 e confirmada por teste de solubilidade. PP2 apresentou o perfil eletroforético/cromatográfico: HbA2, HbA + HbX (co-eluição em tempo de retenção inferior à HbA). HPLC de fase reversa (RP-HPLC - Alliance, Waters) revelou a presença das globinas β S e β X (em co-eluição com globina γ G) e cadeia γ A anômala (P1, P2 e PP2). Sequenciamento de HBB (globina β) confirmou a presença da mutação GAG>GTG no 6º códon do referido gene, correspondente à substituição β Glu6Val, da HbS (P1, P2), bem como da mutação CAC>TAC no 117º códon, relativa à β His117Tyr, da HbTsukumi (P1, P2 e PP2), ambas em heterozigose. Sequenciamento de HBG1 (globina γ A) apontou a mutação ATA>ACA no 75º códon do referido gene, correspondente à substituição γ Alle75Tyr, da HbF-Sardenia [HBG1:c.227T>C (p.I76T)] também em heterozigose (P1, P2 e PP2), sugerindo que as mutações relativas à HbTsukumi e F-Sardenia estejam no mesmo alelo. Triagem de talassemia α mais comuns por multiplex Gap-PCR, análise por enzimas de restrição e PCR alelo-específico, detectaram a deleção α 3.7 em heterozigose em P2 e MP2. As crianças foram encaminhadas para o serviço de referência para acompanhamento clínico e, até o momento, seguem sem sintomatologia relevante. De nosso conhecimento, trata-se da primeira identificação da HbTsukumi no Brasil e o primeiro relato desta em associação com HbS. Importante ressaltar que, apesar de não apresentarem alterações clínicas e hematológicas relevantes até o momento, ambas as crianças ainda apresentam elevados níveis de HbF. Considerando que estes possivelmente sejam os primeiros casos da concomitância das variantes, o acompanhamento clínico com o decorrer da idade e completo switch HBG-HBB, será fundamental para determinar aspectos clínicos e hematológicos desta associação, uma vez que a HbTsukumi pode apresentar certa instabilidade em alguns casos. **Suporte:** FAPESP, CNPq, CAPES, FAEPEX, Educorp-Unicamp.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.256>

CONCENTRAÇÃO DE HEMOGLOBINA S COMO PARÂMETRO DE DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL EM CASOS DE TRAÇO FALCIFORME E COERANÇA DE ALFA TALASSEMIA

IS Dias^a, ACM Berti^{a,b}, VS Ramos^a, KC Piva^a, L Gazarini^a, LMDS Cabral^a, DGH Silva^{a,b}, JS Romeiro^c, MTM Vavas^c, E Belin-Junior^a

^a Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), Três Lagoas, MS, Brasil

^b Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP), Botucatu, SP, Brasil

^c Centro de Hematologia e Hemoterapia de Mato Grosso do Sul (HEMOSUL), Campo Grande, MS, Brasil

Objetivo: Avaliar a influência da alfa talassemia em portadores da hemoglobina S (Hb AS) e determinar as concentrações de hemoglobina S (Hb S) como suporte de diagnóstico laboratorial. **Materiais e métodos:** Foram encaminhadas 182 amostras de sangue total com suspeitas de traço falciforme, provenientes de doadores de sangue do Centro de Hematologia e Hemoterapia de Mato Grosso do Sul (HEMOSUL), ao Laboratório de Genética e Biologia Molecular (UFMS/CPTL) para a confirmação de diagnóstico molecular. Os perfis cromatográficos foram obtidos por Cromatografia Líquida de Alta Performance (HPLC) - Ultra 2 Resolution e Premier Resolution (Trinity Biotech). As análises moleculares foram realizadas após extração do DNA genômico, seguido de PCR-RE (Hb S) e GAP-PCR (alfa talassemia). Para as análises estatísticas foram realizados testes de ANOVA com post hoc de Tukey, $p < 0,05$. **Resultados:** Dos 182 doadores avaliados, 139 indivíduos (76,4%) apresentaram o perfil Hb AS sem alfa talassemia e 43 (23,6%) apresentaram alfa talassemia, sendo 37 (86%) heterozigotos para mutação $-\alpha^{3.7}$ e 6 (14%) homozigotos para deleção $-\alpha^{3.7}$. A concentração da Hb S obtida no HPLC Premier e Ultra 2 em indivíduos Hb AS foi de $36,33 \pm 3,15\%$ e $38,37 \pm 2,29\%$, respectivamente. Indivíduos Hb AS com alfa-talassemia em heterozigose apresentaram Hb S de $32,25 \pm 3,58\%$ (Premier) e $32,96 \pm 2,94\%$ (Ultra2). Nos indivíduos Hb AS com alfa-talassemia em homozigose a média de Hb S foi $27,86 \pm 3,18\%$ (Premier) e $29,58 \pm 3,41\%$ (Ultra2). Foi observado diferença significativa ($p < 0,0001$) em relação às concentrações médias de Hb S nos perfis encontrados, sendo menor para o perfil AS/homozigoto para alfa talassemia, independente dos equipamentos avaliados. **Discussão:** De acordo com os resultados apresentados podemos verificar que houve diminuição da concentração de Hb S nos indivíduos Hb AS com coerância de alfa talassemia. Tal diminuição é reflexo da característica das Hb beta-variantes, como a Hb S, mais carregada positivamente em comparação com a Hb A, e forma menos dímeros de Hb (globinas-beta com globinas-alfa), por isso, sua concentração é reduzida. Na presença de alfa-talassemia, a menor disponibilidade de globinas-alfa impacta ainda mais na formação de Hb beta-variante e este pode ser um indicativo de alfa-talassemia na ausência de análises moleculares. Logo, é importante estabelecer os valores de corte da Hb S em indivíduos com a presença e ausência da alfa talassemia para auxiliar no direcionamento de diagnóstico, principalmente, em diferentes modelos de HPLC disponíveis no mercado. **Conclusão:** Compreender a coerância de alfa talassemia em indivíduos com Hb AS é importante para auxiliar no diagnóstico laboratorial das hemoglobinopatias, principalmente, na ausência de análise molecular para alfa-talassemia, uma vez que com dados da análise cromatográfica foi possível estabelecer a concentração da Hb S para os diferentes tipos de indivíduos que foram avaliados neste estudo.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.257>

SEQUENCIAMENTO DE DNA PARA CONCLUSÃO DE DIAGNÓSTICO NA TRIAGEM NEONATAL: PRIMEIRO RELATO NO BRASIL DA HEMOGLOBINA BASKING RIDGE

LA Souz-Junior^a, ACM Berti^{a,b},
GA Bernardino^a, IS Dias^a, ABN Souza^c,
M Zanchin^c, JSP Oliveira^c, VS Ramos^a,
DGH Silva^{a,b}, E Belin-Junior^a

^a Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), Três Lagoas, MS, Brasil

^b Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP), Botucatu, SP, Brasil

^c Instituto de Pesquisas, Ensino e Diagnósticos da APAE, Campo Grande, MS, Brasil

Objetivo: Descrever a importância do Sequenciamento de DNA para conclusão de diagnóstico de hemoglobinas (Hb) raras em recém-nascidos relatando o primeiro caso descrito no Brasil de Hb Basking Ridge. **Materiais e métodos:** Amostras de sangue total, procedente do centro de triagem neonatal, APAE/IPED- Campo Grande/MS, da probanda (22 dias) e da mãe (25 anos) foram enviadas para o Laboratório de Genética e Biologia Molecular da UFMS/CPTL afim de identificar perfis de Hb inconclusiva triadas na triagem neonatal. Os perfis cromatográficos foram avaliados por HPLC (Ultra2, Trinity Biotech, Kit Resolution) e o estudo molecular foi realizado, após a extração de DNA genômico, por sequenciamento do gene *HBB* (método Sanger - sequenciador 3730xl DNA analyser). **Resultados:** A análise cromatográfica da probanda evidenciou a presença de Hb F (71,3%), Hb A0 (14,4%), Hb A2 (0,2%) e uma variante com o Tempo de Retenção Relativo a Hb A (RRTA) de 0,99 (11,7%). A mãe apresentou Hb A0 (42,8%), Hb A2 (2%) e Hb variante com RRTA de 1,00 (32,4%). O sequenciamento completo do gene *HBB* demonstrou a presença da mutação *HBB*: c.250G>A em heterozigose, tanto na probanda quanto na mãe. A mutação no éxon 2 do gene *HBB* correspondente a Hb Basking Ridge. **Discussão:** De acordo com os dados relatados, nós sugerimos a presença de Hb variante de cadeia beta devido a concentração apresentada na amostra da mãe (Hb variante proporcional à Hb A) e ausência de pico híbrido na amostra do recém-nascido (pico híbrido = frações formadas por globinas alfa mutante com gama normal). Avaliando os exemplares de cromatografia presentes no manual do fabricante, o RRTA de 0,99 (probanda) e RRTA de 1,00 (mãe) foram compatíveis com as Hb variantes: Hb Calais e Hb La Desirade (ambas de cadeia beta). Descartando a possibilidade de Hb variante de cadeia alfa, realizamos o sequenciamento do gene *HBB* e identificamos a presença da Hb Basking Ridge, ou seja, o primeiro relato no Brasil desta Hb. Essa variante é resultante da substituição do aminoácido glicina (apolar) pela serina (polar não carregada) na posição 83; portanto sugere-se que alterações nas propriedades estruturais e/ou funcionais da hemoglobina possam estar presentes. No entanto, não há relatos na literatura que corroborem essa hipótese, até o presente momento. **Conclusão:** Os métodos de triagem neonatal para as hemoglobinopatias disponíveis atualmente são sensíveis e permitem a detecção de perfis de Hb anormais em diferentes combinações. Entretanto, a conclusão de diagnóstico só é possível perante a associação de técnicas laboratoriais e

pessoal qualificado. Diante disso, a identificação da Hb Basking Ridge só foi possível pela alta sensibilidade do HPLC na triagem, conhecimento profissional sobre diagnóstico e a utilização do sequenciamento de DNA.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.258>

O ESTADO DA ARTE DA APLICAÇÃO DA INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL NO ESFREGAÇO DE SANGUE PERIFÉRICO

DE Carvalho^a, MV Montenegro^a,
MLV Montenegro^a, RC Braga^a, LCC Furtado^a,
LDP Santana^a, DM Luna^a,
ACAMVF Medeiros^{b,c}, EPL Rodrigues^a,
MTC Muniz^a

^a Universidade de Pernambuco (UPE), Recife, PE, Brasil

^b Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

^c Centro de Oncohematologia Pediátrica, Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC), Universidade de Pernambuco (UPE), Recife, PE, Brasil

Objetivos: Na sociedade atual, é perceptível uma expansão cada vez mais significativa das diferentes utilizações da inteligência artificial (IA). A aplicação do aprendizado de máquina na medicina possui um enorme potencial, no que tange à sistematização da análise diagnóstica, por meio da criação de diferentes algoritmos com elevado poder de precisão. O esfregaço de sangue periférico permite a complementação diagnóstica de muitas doenças hematológicas, porém o seu uso é limitado por possuir caráter técnico-dependente. Logo, o presente estudo buscou identificar o estado da arte sobre a automatização da análise citomorfológica do esfregaço de sangue periférico. **Material e métodos:** Trata-se de uma revisão feita por meio das bases de dados Scopus, Web of Science e PubMed, sendo guiada pela estratégia de busca do PRISMA Statement 2020. Foram utilizados os seguintes descritores: “Machine Learning”, “Peripheral blood smear” e “Artificial Intelligence”. Como critérios de inclusão, foram usados ensaios clínicos, na língua portuguesa e inglesa. **Resultados:** O sistema apresentado por um dos estudos obteve média de 25,60 s de discriminação de hemácias, demonstrando maior rapidez e eficácia quando comparado ao método manual. Outro modelo utilizou rede neural a partir de scores médios de acurácia, precisão, recall e F-score, evidenciando boa capacidade discriminatória de leucócitos. Plaquetas foram classificadas em outro estudo, que demonstrou melhor pontuação de validação e precisão das redes neurais VGG 19 e ResNet50. Em geral, anemia, dengue, malária e leucemia foram avaliadas pelos estudos, com bons resultados de classificação das células, diferenciação dos subtipos das patologias, precisão, sensibilidade e especificidade. **Discussão:** O classificador perceptron multicamadas obteve como métricas 95,09% de valor preditivo positivo, 93,13% de especificidade, 91,07% de sensibilidade e 86,59% de precisão geral, bom desempenho atribuído aos recursos de pré-processamento, segmentação e seleção desenvolvidos. Ao analisar a aplicação

da IA na detecção automatizada da dengue, o sistema Python Open CV foi utilizado para detectar plaquetas, visando o diagnóstico de trombocitopenia, sendo o melhor desempenho de classificação atribuído ao SVM com precisão de 94,96%. A rede neural que obteve melhor resultado na validação da identificação da Malária foi a VGG-16 com 99,75% de acerto. O classificador SVM obteve alta sensibilidade e especificidade na diferenciação de subtipos de malária. Tal classificador foi usado em estudos envolvendo diferenciação de subtipos de leucemias e de LLA, com grande eficiência encontrada. O classificador NN obteve alta precisão (99,5%) na identificação de células sanguíneas anormais em método que identifica leucemia a partir de glóbulos brancos, e outro estudo categorizou os classificadores SVM e AMN como os de maior eficiência na diferenciação de subtipos de LLA. **Conclusão:** A IA agrega na análise celular do esfregaço de sangue periférico, automatizando eficientemente essa identificação. Foi demonstrada grande contribuição no diagnóstico de anemia, dengue, malária e leucemias agudas, podendo implicar em melhor prognóstico diante da rapidez diagnóstica. É necessário realizar um estudo primário com um mesmo conjunto de dados, utilizando algoritmos que se destacaram para criar um sistema capaz de classificar diferentes tipos de doenças hematológicas em larga escala.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.259>

PSEUDOPLAQUETOPENIA: IMPORTÂNCIA DA IMPLEMENTAÇÃO DA REVISÃO DE LÂMINAS HEMATOLÓGICAS POR MICROSCOPIA PARA CORREÇÃO DA CONTAGEM DE PLAQUETAS E NO CONTROLE INTERNO DA QUALIDADE FRENTE ÀS MODERNAS TECNOLOGIAS DOS CONTADORES AUTOMATIZADAS EM UM PRONTO SOCORRO UNIVERSITÁRIO DE PERNAMBUCO

AEL Barros, BBC Gandra, NV Rodrigues,
IF Domingos, JGMM Junior, VC Furtado,
TMB Ramos

Universidade de Pernambuco (UPE), Recife, PE,
Brasil

Introdução/Objetivos: O setor de hematologia é fundamental em um laboratório clínico, uma vez que o hemograma, principal exame da área, permite a avaliação qualitativa e quantitativa dos parâmetros hematológicos, considerados essenciais no diagnóstico e no acompanhamento de diversas doenças. Tendo em vista a relevância desse exame na esfera clínica, faz-se necessário estabelecer um controle de qualidade (CQ) nos laboratórios. A adoção do controle interno de qualidade em conjunto com ensaios de proficiência, calibradores e análises realizadas por profissionais qualificados, promove um maior controle da fase analítica, auxiliando na identificação de erros no processo, facilitando a adoção de medidas corretivas que irão assegurar um diagnóstico mais preciso, além de garantir um melhor atendimento e um retorno mais eficiente à população. A contagem de plaquetas por microscopia é uma ferramenta fundamental na medida em que

complementa e corrobora as informações fornecidas pelos analisadores hematológicos, além de servir de parâmetro de controle interno da qualidade das contagens automatizadas de plaquetas. O Objetivo do trabalho é demonstrar a importância da contagem de plaquetas por microscopia (Método de Fônio) como medida corretiva na liberação do resultado do hemograma diante de casos de pseudotrombocitopenia, satelitismo plaquetário. **Materiais e métodos:** Foi realizada uma revisão da literatura de metodologias para correção de pseudoplaquetopenia para aplicação na rotina laboratorial assim como no controle de qualidade interno em hematologia utilizando as seguintes bases de dados eletrônicas: MEDLINE via PubMed, LILACS via BVS, SciELO. Como descritores foram utilizados: contagem de plaquetas, controle de qualidade, trombocitopenia, pseudotrombocitopenia, satelitismo, revisão. **Resultados e discussão:** Determinados critérios e condutas foram estabelecidos tais como: diante de hemogramas com contagem de plaquetas por métodos automatizados abaixo de 100.000 e com volume plaquetário médio (VPM) normal realiza-se a contagem das plaquetas por microscopia pelo método de Fônio, corrigindo, quando se comprova a falsa plaquetopenia no exame do paciente. **Conclusão:** Diante disso se faz necessário realizar a contagem de plaquetas pelo método de Fônio no hemograma do laboratório clínico que não apresentam análise automatizada de plaquetas por fluorescência.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.260>

AValiação DO ÍNDICE DE GRANULÓCITOS IMATUROS (IMG) NOS HEMOGRAMAS

DAB Puggina, MF Aquinos, HG Teodoro,
BA Rosa, CFF Oliveira, ACP Souza, NCN Barreto,
OMS Duarte

Laboratório São Marcos, Belo Horizonte, MG, Brasil

O hemograma é um dos principais exames laboratoriais solicitados, sendo importante nos diagnósticos que podem estar relacionados, ou não, às patologias hematológicas. Ele avalia os elementos do sangue através da contagem de eritrócitos, plaquetas e leucócitos. A automação do hemograma permite maior agilidade e sensibilidade na liberação de resultados no laboratório. E além dos índices hematimétricos automatizados usuais, existem parâmetros avançados que permitem realizar análises específicas sobre determinada série hemológica baseando-se no conteúdo do interior das células em análise, como parâmetro de granulócitos imaturos (IMG). Os IMG são células encontradas na medula óssea e podem estar no sangue periférico devido a alguma alteração do organismo. São precursores neutrofílicos que são divididos de acordo com o grau de maturação oriundo dos mieloblastos. A contagem do IMG automatizado mostra um aumento da atividade medular e pode ser utilizado com indicador precoce de infecções agudas, respostas inflamatórias e distúrbios mieloproliferativos, resultando em diagnóstico precoce e a devida intervenção médica. Os estudos sobre esse parâmetro não são amplos e em muitos casos não são utilizados durante a análise. Portanto, o intuito desse artigo foi analisar os

principais achados em lâmina em dois grupos distintos, sendo o primeiro com IMG% igual ou superior a 2% (independente da contagem de global de leucócitos) e o segundo grupo, com contagem de leucócitos com valores igual ou superior a 15.000. Foram analisados 103 hemogramas realizados no Mindray BC-6800plus com porcentagem IMG igual ou superior a 2% (primeiro grupo) e exames com a global de leucócitos acima de 15.000 (segundo grupo), todos com mensagem de indicação do equipamento, “Gran imaturos?”. Das amostras analisadas, 67,96% são do sexo feminino e 33,33% masculino. Em relação a global de leucócitos, 77,66% estão 4.000 e 14.500, 20,38% entre 15.000 e 30.000 e 2,91% acima de 40.000. À microscopia óptica, 13,59% apresentaram %IG menor que 2% e 86,40% superior a 2%. Foi observado a presença de granulações tóxicas em 12,62% dos exames. Os bastonetes foram visualizados em 93,20% dos hemogramas, os metamielócitos em 61,16%, osmielócitos em 56,31% e os promielócitos em 4,85% dos hemogramas. Já os blastos foram visualizados em 3,88% dos exames. Os granulócitos imaturos superior a 2% com maior prevalência no sangue periférico, são os metamielócitos e os mielócitos, células que fazem parte da contagem de IMG do equipamento. Os hemogramas com global de leucócitos superior a 15.000, mas que não tinham necessariamente IMG igual ou superior a 2% apresentaram algumas alterações. Eles foram avaliados em lâmina devido a leucocitose discreta, sendo um critério interno do laboratório. A contagem automatizada de IMG em analisadores hematológicos é rápida e sem custos adicionais, sendo de grande importância no laboratório. O IMG elevado é um parâmetro extremamente útil em quadros associados a infecções e também em neoplasias mieloproliferativas auxiliando no diagnóstico precoce e na devida intervenção médica. Constatamos que a contagem igual ou superior a 2% de IMG já apresenta alterações relevantes e devem ser analisadas em microscopia. É fundamental a determinação da porcentagem de IMG e os demais critérios para avaliação em lâmina, juntamente com as orientações do fabricante, assessoria científica e normas internas do laboratório.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.261>

ACOMPANHAMENTO AMBULATORIAL DE PACIENTE COM HEMOGLOBINA VARIANTE KORLE-BU: RELATO DE CASO

GB Barroso, CM Montes, ICE Freitas,
ABBRR Couri, FO Farage, LLE Silva

Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora (SUPREMA), Juiz de Fora, MG, Brasil

Introdução: As hemoglobinas (Hb) variantes ocorrem devido às trocas de aminoácidos na sequência genética da globina, levando a alterações físicas e funcionais. Na população brasileira as mais frequentes são as Hb S e Hb C devido a população afro-descendente que a compõem. A Hb Korle-Bu se dá pela troca de ácido aspártico por asparagina, com perfil hematológico assintomático. A casuística é um paciente de Minas Gerais que além de possuir tal variante apresenta ainda traço falciforme e hipotireoidismo. **Objetivo:** O objetivo do presente

estudo foi relatar o caso de um paciente em que se identificou Hb Korle-Bu. **Material e métodos:** Foi realizada revisão do prontuário, entrevista com o paciente, registro dos métodos diagnósticos aos quais o paciente foi submetido e busca nas bases de dados SciELO, LILACS e National Library of Medicine (MedLine). **Resultados:** Paciente I.S.M, sexo masculino, de 5 anos, foi diagnosticado ao nascer com traço de anemia falciforme. Através da eletroforese de hemoglobina (EH) foi encontrada presença da variante Korle Bu. **Discussão:** Paciente foi encaminhado ao hematologista com prescrição prévia de sulfato ferroso (40 mg de ferro elementar/ dia) já em uso há vários anos. Em primeira consulta estava assintomático e o exame físico não havia anormalidade. A conduta foi suspender sulfato ferroso e solicitou-se exame de sangue com: hemograma, BD, TSH, ácido fólico, ferritina e EH. Aos pais do paciente foi solicitado: hemograma e EH. Na consulta subsequente o paciente persistia assintomático e apresentou exames que constatarem EH: hemoglobina A1: 0%; A2: 0%; Fetal: 1%; S: 49,3% e outras: 49,7% e presença de hemoglobina variante do tipo Korle Bu. O TSH encontrado foi de 7,26 mUI/L e os demais exames estavam dentro dos valores de normalidade. Os exames do pai e mãe demonstraram respectivamente EH: hemoglobina A1: 60,2%; A2: 3,3%; Fetal: 0,2%; S: 36,6% e hemoglobina A1: 56,8%; A2: 0%; Fetal: 0,6%; S: 0%; outras: 42,6%. Com presença de hemoglobina variante do tipo Korle Bu. **Conclusão:** A revisão da literatura mostra que a Hb Korle-Bu leva a quadros assintomáticos. Contudo, destaca-se a necessidade de inclusão de testes adicionais aos de rotina para o esclarecimento dos perfis hemoglobínicos na população brasileira e para se evitar tratamentos errôneos. Futuros estudos poderão trazer novas perspectivas em relação ao tema.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.262>

IDENTIFICAÇÃO E QUANTIFICAÇÃO DE ESQUISTÓCITOS: AVALIAÇÃO MICROSCÓPICA MANUAL VERSUS AUTOMATIZADA

A Erbetta, E Costa, PH Nascimento, SEDC Jorge,
GAF Maia, MNN Santos

Laboratório de Hematologia, Departamento de
Patologia, Faculdade de Ciências Médicas,
Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP),
Campinas, SP, Brasil

Introdução: Os esquistócitos são fragmentos circulantes de eritrócitos, cuja presença no sangue periférico sugere investigação imediata da presença de uma microangiopatia trombótica, especialmente na ausência de alterações morfológicas adicionais nesse tipo celular. Adicionalmente, podem também estar associados ao dano mecânico diante de anormalidades estruturais do coração e dos grandes vasos, hipertensão maligna, câncer metastático entre outras causas. Esses fragmentos são detectados no esfregaço de sangue periférico corado usando procedimentos padrão e observados por microscopia, o que pode resultar em variabilidade dos achados, em função da interpretação morfológica entre os microscopistas. **Objetivos:** O objetivo do trabalho foi comparar a

quantificação de esquistócitos realizada por abordagem microscópica com os resultados obtidos de analisador hematológico automatizado, através do parâmetro de pesquisa de fragmentos de hemácias reportado pelo aparelho quando realizada a contagem de reticulócitos. **Métodos:** Este estudo contou com amostras de sangue ($n = 101$), coletadas em junho de 2023, independentemente do diagnóstico ou da idade (9 meses a 87 anos) e enviadas para análise de rotina com o pedido de hemograma e contagem de reticulócitos para o Laboratório de Hematologia do Hospital de Clínicas da UNICAMP (Campinas-SP). As amostras foram processadas no analisador automatizado (Sysmex XN-9000) que utiliza a citometria de fluxo fluorescente como método para avaliação de esquistócitos e vale ressaltar que este é um parâmetro de pesquisa. A análise ocorre no canal de reticulócitos e os esquistócitos são definidos pela baixa fluorescência lateral, bem como uma menor dispersão frontal. Para todas as amostras de sangue foram confeccionados os esfregaços, os quais foram avaliados por três microscopistas, identificando a presença de esquistócitos em aproximadamente 1.000 hemácias. As amostras foram consideradas positivas quando apresentavam uma contagem por microscopia de esquistócitos, de acordo com recomendações do International Council for Standardization in Haematology. A concordância quantitativa nas contagens de esquistócitos entre as duas abordagens foi avaliada usando comparação direta. **Resultados/Discussão:** A contagem de esquistócitos na microscopia $\geq 1\%$ foi observada em cinco amostras. Dessas, apenas duas foram concordantes entre as contagens manual e automatizada, o que resulta em um percentual de 40% de concordância e 60% de discordância para as contagens positivas ($\geq 1\%$) na microscopia. Quanto à quantificação inferior a 1%, essa foi encontrada em 96 amostras na microscopia, e em 85 amostras na contagem automatizada, revelando uma concordância de 88,5% e 11,5% de discordância. **Conclusão:** Os resultados aqui encontrados, muito embora preliminares, evidenciam uma importante discordância entre os resultados quantitativos de esquistócitos entre a ferramenta automatizada e a microscopia. Mais estudos são necessários para que seja possível uma melhor utilização dessa ferramenta na prática clínica.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.263>

ALTERAÇÕES NO HEMOGRAMA, ETIOLOGIAS E SEGUIMENTO EM PACIENTES ACOMPANHADOS EM UM AMBULATÓRIO DE HEMATOLOGIA EM UM MUNICÍPIO DO INTERIOR DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO

MGF Avila, KG Frigotto, JB Barros, TPF Nascimento, FOC Souza, TS Lichotti, GLV Moraes, MN Ferreira, JVFA Cordeiro, VRGA Valviesso

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução/Objetivos: O hemograma é um exame laboratorial indispensável para diagnóstico de alterações hematológicas. Estimar a prevalência de alterações hematológicas, suas

etiologias e seguimento, é importante para traçar condutas de políticas de saúde. O objetivo deste estudo foi descrever dados epidemiológicos, alterações no hemograma e seguimento de pacientes acompanhados em um ambulatório de hematologia. **Material e métodos:** Trata-se de uma coorte histórica, com dados dos prontuários de pacientes acompanhados em um ambulatório de hematologia do sistema público de saúde (SUS) no interior do estado do Rio de Janeiro de 2019 a 2021. Os dados analisados foram: idade, sexo, etiologia, alterações do hemograma e seguimento. Foi utilizado o programa Microsoft Excel para tabulação dos dados. **Resultados:** Foram analisados 75 prontuários, 73,3% eram mulheres, e média de idade de 47 anos. As etiologias mais comuns foram a anemia ferropriva (22,7%), seguida da síndrome mielodisplásica (SMD) (9,3%), e deficiência de vitamina B12 (6,7%). A neutropenia étnica benigna (NEB), púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) e trombocitopenia familiar (TF) foi causa de 5,3% dos casos. E 16% não tinham etiologia definida. A anemia isolada foi a alteração no hemograma mais prevalente (34,7%), seguida da bicitopenia (20%). Foram encaminhados para atendimento terciário 12%, 44% não retornaram às consultas, 24% estão em acompanhamento, e 10,7% receberam alta. Outros 4% foram encaminhados a outras especialidades, 5,3% dos casos foram a óbito. **Discussão:** A anemia por ferropriva é a mais prevalente no mundo, afetando até 30% das pessoas em países em desenvolvimento, corroborando com os dados deste estudo. A prevalência da deficiência de vitamina B12 divergiu da literatura, sendo menor que o descrito, porém é relatada uma taxa variável em diferentes populações e grupos raciais. A SMD afeta principalmente maiores de 60 anos (6,7% a 33,3%). Nesse estudo todos os casos foram em maiores de 60 anos, compatível com a literatura. A TF é uma doença hereditária rara. Neste estudo a prevalência foi maior que dados da literatura. Porém, muitos pacientes tem relação familiar. A NEB ocorre comumente em certas etnias. A prevalência é desconhecida, mas estimada em 4,5% em afro-americanos. Todos os pacientes deste estudo com NEB eram negros ou pardos, concordante à literatura. A PTI é uma doença rara, ocorrendo mais em adultos e mulheres. Todos os indivíduos com PTI deste estudo eram adultos, o que condiz com dados da literatura, porém a prevalência foi maior, e quanto ao sexo, a proporção foi a mesma, divergindo da literatura. A pequena amostra deste estudo pode justificar essa diferença. A anemia isolada e a bicitopenia, associada a anemia (73,3%) foram as alterações hematológicas mais prevalentes, em concordância com a literatura. As limitações do estudo incluem o tamanho da amostra e o atendimento no SUS, que não refletem a população geral. **Conclusão:** Observou-se uma média de idade de 47 anos, maioria mulheres, a anemia ferropriva como principal etiologia e a anemia como alteração hematológica mais comum. A baixa taxa de encaminhamentos para serviços terciários, indica a necessidade de que ambulatórios de baixa complexidade no SUS. A alta taxa de pacientes que não retornaram às consultas sugere a realização de novos trabalhos para compreender a falta do retorno, pois o acompanhamento é fundamental para melhor avaliação de cada paciente.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.264>

DIAGNÓSTICO CITOMORFOLÓGICO DE CAPNOCYTOPHAGA CANIMORSUS EM INFECÇÕES HUMANAS

CAC Franchini, PC Daher, IY Takihi, CF Matias, LAM Oliveira, MV Gonçalves, MCA Silva, ADSB Perazzio, MLLF Chauffaille, AF Sandes

Grupo Fleury, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A análise citomorfológica de esfregaços de sangue periférico é um componente essencial do hemograma que pode auxiliar na identificação de microrganismos dentro das células sanguíneas. Os microrganismos mais comumente encontrados no sangue periférico incluem *Plasmodium* spp., *Trypanosoma cruzi*, *Babesia* spp., *Leishmania* spp. e *Histoplasma capsulatum*. A *Capnocytophaga canimorsus* é uma bactéria Gram-negativa que faz parte da flora normal da boca de cães e gatos. Em casos raros, pode causar infecções em humanos, geralmente após uma mordida, arranhão e até mesmo lambida de um animal infectado. A infecção disseminada pode ocorrer especialmente em indivíduos imunocomprometidos, e a identificação do patógeno no esfregaço de sangue periférico, apesar de desafiadora, é um método para diagnóstico precoce da infecção. O diagnóstico confirmatório geralmente requer métodos mais sensíveis e específicos, como a cultura bacteriana de amostras de sangue. **Objetivo:** O presente estudo tem o objetivo de relatar os achados citomorfológicos de dois casos infectados por *Capnocytophaga canimorsus*. **Resultados:** **Caso 1:** Homem, 51 anos, previamente hígido, com quadro de febre há dois dias, dor abdominal difusa e petéquias, evoluindo com insuficiência hepática, renal e CIVD, com suspeita inicial de síndrome icterica febril hemorrágica. No hemograma apresentava Hb: 13 g/dL, com poiquilócitose e policromasia discretas e presença de 3% de eritroblastos; Leucócitos: 9.820/mm³ (neutrófilos: 8.640/mm³, eosinófilos: 0/mm³, basófilos: 30/mm³, linfócitos: 900/mm³, monócitos: 240/mm³); e plaquetas: 29.000/mm³. A análise do esfregaço sanguíneo demonstrava a presença de neutrófilos com granulações tóxicas e microvacuolização citoplasmática. Observou-se também a presença de neutrófilos com múltiplos bacilos intracelulares em forma de bastonete, além de bactérias baciliformes extracelulares. Ao mielograma, também foram identificados neutrófilos com os bacilos intracitoplasmáticos, além de hemofagocitose. A hemocultura aeróbia detectou a presença de *Capnocytophaga canimorsus*. **Caso 2:** Mulher, 68 anos, com diagnóstico de lúpus apresenta quadro de febre após mordedura canina. Hemograma apresenta Hb: 12,2 g/dL, Neutrófilos: 4.640/mm³ (mielócitos: 310/mm³, metamielócitos: 560/mm³, bastonetes: 970/mm³, segmentados: 2.800/mm³) e Plaquetas de 21.000/mm³. Avaliação do esfregaço de sangue periférico demonstra a presença de granulação tóxica, microvacuolização citoplasmática e presença de neutrófilos com bacilos intracitoplasmáticos. A hemocultura aeróbia detectou a presença de *Capnocytophaga canimorsus*. Em ambos os casos a identificação da espécie foi confirmada pela espectrometria de massas MALDI-ToF MS. **Discussão:** *Capnocytophaga canimorsus* é um microrganismo comensal presente na flora oral de cães e gatos. Pode causar infecções graves, como púrpura fulminante, especialmente em pacientes esplenectomizados e imunodeprimidos. O

histórico de mordida de cachorro, asplenia ou comprometimento imune e a detecção de bastonetes intracelulares Gram-negativos presentes no esfregaço de sangue periférico sugerem o diagnóstico inicial e podem levar à introdução de tratamento antimicrobiano empírico precocemente, até que o resultado seja confirmado pela hemocultura e métodos adicionais.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.265>

ACURÁCIA DOS ALERTAS DE BLASTOS E LINFÓCITOS ATÍPICOS DE UM ANALISADOR HEMATOLÓGICO AUTOMATIZADO EM AMOSTRAS DE MEDULA ÓSSEA

RMC Penteado^a, RC Bastos^b, AAR Villarinho^a, CM Ito^a, CB Monteiro^a, IO Santos^a, FA Sousa^a, LM Suganuma^a, ACA Cardoso^a, JCC Guerra^a

^a Medicina Diagnóstica, Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE), São Paulo, SP, Brasil

^b Albert Einstein - Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa, São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: Avaliar a acurácia dos alertas da presença de blastos e linfócitos atípicos, obtidos através da análise automatizada de amostras de medula óssea, utilizando o equipamento Sysmex® XN-10. **Material e métodos:** Foram avaliados retrospectivamente os resultados de 40 amostras de medula óssea, selecionadas de forma aleatória, dentre as analisadas no laboratório clínico do Hospital Israelita Albert Einstein para mielograma e imunofenotipagem. O processamento das amostras no equipamento XN-10 foi efetuado de rotina após a realização da imunofenotipagem, com uma alíquota de material excedente filtrada, diluída e submetida à análise no aparelho. Os alertas avaliados foram “Blasts/Abn Lympho?” e “Atypical Lympho?”, os quais foram correlacionados com presença acima de 1% de blastos e 1% de plasmócitos, respectivamente, nos resultados de mielograma e imunofenotipagem. Os resultados obtidos foram registrados em planilha no excel e analisados utilizando o coeficiente “Kappa”. **Resultados:** Em comparação com o resultado do mielograma, o alerta “Blasts/Abn Lympho?” apresentou concordância adequada em apenas 20 de 40 amostras, evidenciando-se uma pobre concordância “Kappa”, 0,059. Utilizando a Imunofenotipagem como parâmetro de comparação, a concordância do alerta aumentou para 24 amostras, sendo 15 com presença do alerta e 9 sem o alerta, elevando o coeficiente “Kappa” para 0,19. Avaliando-se a detecção da presença de plasmócitos através do alerta “Atypical Lympho?”, observou-se que 16 de 40 amostras tiveram resultados concordantes com mielograma, sendo 12 com e 4 sem a presença do alerta. O coeficiente “Kappa” desta comparação foi de -0,221. Devido ao baixo número de amostras com quantificação de células plasmocitárias através de imunofenotipagem, não foi possível comparar a performance do alerta com os resultados obtidos por este método. **Discussão:** Embora o equipamento Sysmex® XN-10 apresente boa acurácia, reprodutibilidade e sensibilidade em seus alertas para detecção de blastos e plasmócitos em amostras de sangue periférico, os resultados desta análise demonstram

que essa performance não se reproduz em amostras de medula óssea, conforme evidenciado pelas baixas correlações entre a presença dos alertas e os resultados de mielograma e imunofenotipagem das amostras. Esta observação indica que os analisadores hematológicos podem apresentar diferenças de acurácia em análise de amostras diferentes do sangue periférico para estes parâmetros. **Conclusão:** O estudo demonstrou que a eficácia dos alertas do equipamento Sysmex® XN-10 na detecção de blastos e plasmócitos é substancialmente reduzida quando utilizadas amostras de medula óssea.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.266>

AVALIAÇÃO DOS ÍNDICES HEMATIMÉTRICOS COM EDTA SULFATO DE MAGNÉSIO

AE Kayano, IO Santos, RMC Penteado, AAR Villarinho, CB Monteiro, RS Silva, LD Reis, LM Suganuma, ACA Cardoso, JCC Guerra

Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE), São Paulo, SP, Brasil

Introdução/Objetivos: O ácido etilenodiamino tetra-acético potássico (EDTA K3) é a substância mais utilizada como anticoagulante de amostras para hemogramas. O EDTA sulfato de magnésio (EDTA MgSO4) surgiu como uma alternativa para mitigar interferentes analíticos associados ao EDTA K3, em especial a pseudoplaquetopenia. Há poucos dados quanto à acurácia dos índices hematimétricos e avaliação morfológica em EDTA MgSO4. Este estudo objetiva avaliar os índices hematimétricos e morfologia celular de hemograma em amostras de EDTA MgSO4 em comparação a EDTA K3. **Material e métodos:** Foram avaliadas 29 amostras de sangue periférico, com coleta síncrona em EDTA K3 e MgSO4, processadas no equipamento Sysmex® XN-10. Registrou-se os parâmetros das séries eritrocitária (HB, HT, VCM, CHCM, NRBC, RET, IRF e RET-HE), leucocitária (WBC, seu diferencial e IG) e plaquetária (PLT-I, MPV, PLT-F, IPF), sendo os mesmos submetidos à avaliação de normalidade pelo teste de Shapiro Wilk. Para analisar a correlação, foi utilizado teste de Pearson e Spearman, para o teste de associação, o teste T de student e teste de Mann Whitney seguindo os critérios de normalidade de cada variável. Por fim, foi avaliado a morfologia do esfregaço destas amostras. **Resultados:** Houve correlação positiva significativa de acordo com os parâmetros do serviço para todas as variáveis, exceto para NRBC, IRF, IG e IPF. Do ponto de vista da associação, não houve diferença entre os parâmetros avaliados, com exceção do CHCM ($p < 0,05$) e MPV ($p < 0,05$). Por fim, à avaliação morfológica não foi identificado prejuízo para análise dos esfregaços. **Discussão:** Nosso estudo sugere que os parâmetros eritrocitários e leucocitários são equivalentes entre amostras de EDTA K3 e EDTA MgSO4, exceto CHCM e MPV. Quanto à série plaquetária, a divergência dos valores de MPV dentre os anticoagulantes avaliados já havia sido descrita. Teoriza-se que as plaquetas em amostra de EDTA K3 não estão totalmente estabilizadas e, dessa forma, sofrem maiores alterações conformacionais. Embora haja controvérsia em literatura quanto à avaliação morfológica em amostras proveniente de EDTA MgSO4, nosso estudo sugere que sua

realização é factível. **Conclusão:** Os resultados demonstram a plausibilidade do uso do EDTA MgSO4 para avaliação hematimétrica, com aparente equivalência qualitativa e quantitativa. Faz-se necessário, contudo, maiores estudos para seu uso na prática médica.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.267>

ASSOCIATION BETWEEN HEMATOLOGICAL AND CLINICAL DATA OF THE SCA PATIENTS ASSISTED AT HEMATOLOGY AND HEMOTHERAPY CENTER IN AMAZONAS

MOO Nascimento^a, MMP Luciano^a, EJS Freitas^b, ACS Castro^c, IPC Tavares^b, JNV Silva^c, SRL Albuquerque^c, RS Leal^d, MS Gonçalves^e, JPM Neto^{a,b,c}

^a Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas (PPGCF), Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus, Brazil

^b Pós-Graduação em Imunologia Básica e Aplicada (PPGIBA), Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus, Brazil

^c Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Hematologia (PPGH), Universidade do Estado do Amazonas (UEA), Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM), Manaus, AM, Brasil

^d Pós-Graduação em Farmácia (PPGFAR), Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, Brazil

^e Instituto Oswaldo Cruz Salvador (CPqGM), Salvador, Brazil

Introduction/Objective: Sick cell anemia (SCA) is the most prevalent hemoglobinopathy in the world, with estimates indicating that 2% to 4% of the Brazilian population carries the Hemoglobin S gene. The objective of this study was to evaluate the association between hematological and clinical data in SCA patients treated at the Hematology and Hemotherapy Foundation of Amazonas (HEMOAM). **Materials and methods:** This work followed the cross-sectional study with a total of 261 SCA patients of the both genders. Hematological and clinical data were obtained through access to medical records. Statistical analysis was performed using the SPSS software, version 20, according to each variable, with significant differences being considered when $p < 0.05$. **Results:** The study population consisted mostly of patients from Manaus (56%), and the majority were female (56.9%), a predominance of brown race (77.39%), followed by white (14.94%) and black (7.66%). A significant difference was found to levels of reticulocytes between Caucasians (9.5 ± 6.7), compared to Brown (8.6 ± 6.2) and Black (5.1 ± 3.4) ($p = 0.032$). The levels of red blood cells in black patients were high (3.3 ± 0.87) compared to white (2.8 ± 0.58) and brown (2.90 ± 0.73) ($p = 0.035$). The lower leukocyte levels were found in black patients (10.3 ± 0.45), followed by white (11.1 ± 0.43) and brown race (12.3 ± 0.63). **Discussion:** The hematological profile of patients with SCA is extremely variable from one individual to another,

with differences in the number and intensity of the hemolysis crisis episodes. Our results demonstrating the predominant brown race corroborate the number of SCA patients followed up in Brazilian Reference Centers. **Conclusion:** We believe that knowledge of the association between the hematological and sociodemographic profile of the population served by HEMOAM, especially patients from the interior of the state, can help to clarify the identification and diagnosis for these communities, in order to increase the presence of the state to mainly avoid underreporting and improve diagnosis.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.268>

ESTUDO TRANSVERSAL DE DADOS ASSOCIADOS À INFECÇÃO PELO VÍRUS DA DENGUE COM CORRELAÇÃO ENTRE A POSITIVIDADE SOROLÓGICA E AS ALTERAÇÕES IDENTIFICADAS EM HEMOGRAMA

BA Rosa, NCN Barreto, MF Aquinos,
DAB Puggina, CFF Oliveira, OMS Duarte

Laboratório São Marcos, Belo Horizonte, MG, Brasil

Introdução: A dengue, é a arbovirose urbana mais prevalente das Américas, principalmente no Brasil, tem como vetor a fêmea do mosquito da espécie *Aedes aegypti* e, em menor escala, da espécie *Aedes albopictus*. Segundo o Ministério da Saúde, no período de janeiro a abril de 2023, compreendendo o território brasileiro, os números de registros foram de 899 mil casos de dengue. É uma doença infecciosa febril aguda causada por um vírus pertencente a família Flaviviridae, do gênero Flavivirus. O vírus da dengue apresenta quatro sorotipos, em geral denominados DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4. A doença pode ser assintomática ou pode evoluir para quadros mais graves, como hemorragia e choque. A dengue clássica apresenta sintomas que incluem febre, dor de cabeça, dores pelo corpo e náuseas. O aparecimento de manchas vermelhas na pele, sangramentos nas mucosas (gengiva e nariz), dor abdominal intensa e vômitos persistentes, podem indicar um sinal de alarme para a dengue hemorrágica. Possui a transmissão intensificada em períodos de maior precipitação e o diagnóstico precoce é fundamental. O diagnóstico laboratorial pode ser realizado por vários métodos, como o teste sorológico de pesquisa de IgM e o monitoramento por meio de observações hematológicas decorrentes da infecção. Anticorpos de pesquisa da dengue da classe IgM, com o início da sintomatologia correspondente, podem ser encontrados a partir do sexto dia e, em infecções secundárias, os anticorpos podem ser detectados em pesquisa após dois ou três dias, mantendo-se reagente por três meses. O exame de hemograma, que analisa informações específicas, sobre os tipos e quantidades dos componentes sanguíneos (leucócitos, hemácias e plaquetas), é de extrema importância para acompanhamento da evolução da doença e, em pacientes sob infecção de dengue, apresenta alterações comuns como a leucopenia, a trombocitopenia, a hemoconcentração e alterações leucocitárias (presença de linfócitos reativos e de neutrófilos bastonetes). **Objetivo:** O

objetivo deste estudo foi correlacionar quantitativamente a sorologia reagente de dengue IgM às principais alterações, secundárias à infecção, observadas em hemograma. **Resultados:** Os dados de exames de detecção de anticorpos dengue IgM e de hemogramas deste trabalho foram coletados a partir de bancos de dados internos de laboratório privado. O grupo alvo analisado foi composto por 100 pacientes positivados por exame sorológico para dengue, com hemograma em pedido médico, no período de abril a maio de 2023. Nas análises foram considerados os valores de referência de liberação (VRL) descritos em laudos internos, sendo eles: leucopenia ($< 4.000/\text{mm}^3$), trombocitopenia ($< 150.000/\text{mm}^3$), percentual de linfócitos reativos e neutrófilos bastonetes (0) e dengue IgM (> 1.10). **Discussão:** Avaliando a detecção reagente de anticorpos IgM para a dengue associada à avaliação de hemograma dos 100 pacientes (58 mulheres e 42 homens entre 9 meses a 81 anos de idade), as principais alterações observadas foram a leucopenia (54%), considerando $\text{VRL} = < 4.000/\text{mm}^3$, a trombocitopenia (42%), sendo $\text{VRL} = < 150.000/\text{mm}^3$, a presença de linfócitos reativos (68%) e a presença de neutrófilos bastonetes (34%). **Conclusão:** A associação de medidas preventivas é imprescindível em termos de tratamento adequado de infectados. O diagnóstico precoce e diferencial da dengue, o monitoramento de quadro clínico, como a avaliação dos parâmetros e identificação das alterações observadas em hemograma e análise de positividade de anticorpos da classe IgM são essenciais, pois conferem auxílio visando uma conduta médica adequada, impactando diretamente em um bom prognóstico e na redução da morbimortalidade.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.269>

ANÁLISE COMPARATIVA ENTRE CONTAGENS CELULARES EM AMOSTRAS DE SANGUE EM HEPARINA DE LÍTIQ E EDTAK2

PCO Françaia, DC Kalva, MF Moss

Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG),
Ponta Grossa, PR, Brasil

Introdução/Objetivos: O EDTAK2 é o anticoagulante recomendado pela CLSI e pelo ISCH para a realização do hemograma. Na rotina hospitalar é interessante a possibilidade de realização de maior quantidade de exames com a mesma amostra, pois algumas situações exigem a coleta de um volume menor de sangue ou, até mesmo, em situações de extrema urgência. Seria mais eficiente a possibilidade de realização do hemograma utilizando a mesma amostra usada na avaliação dos gases sanguíneos, em presença do anticoagulante heparina de lítio (LiH). Não há estudos, com casuística considerável, que investigaram a equivalência das contagens de células sanguíneas heparinizadas em comparação ao uso do EDTAK2. O objetivo deste estudo foi comparar a contagem celular completa de sangue heparinizado provenientes de amostras coletadas para realização de gasometria e de amostras de hemograma (EDTAK2) oriundas da mesma punção. **Material e métodos:** Foram avaliadas 500 amostras de gasometria arterial coletadas em seringa BD A-Line™ em proporção de 50 UI de LiH por mL de sangue em paralelo com

500 amostras de hemograma coletadas em EDTAK2 (BD Vacutainer®). Todas eram provenientes da rotina hospitalar do Hospital Universitário Regional dos Campos Gerais, Paraná, Brasil. As análises foram realizadas no Sysmex-XN 1000™. Os parâmetros analisados foram: RBC, HBG, HCT, RDW, VCM, HCM, CHCM, WBC e PLT. A comparação entre os valores medianos foi realizada pelo teste de Mann-Whitney U. Para avaliar o grau de concordância foi utilizado o método de Bland-Altman e os limites clinicamente aceitáveis foram RBC $\pm 1,7\%$, HBG $\pm 1,8\%$, HCT $\pm 1,7\%$, RDW $\pm 1,7\%$, VCM $\pm 1,2\%$, HCM $\pm 1,4\%$, CHCM $\pm 0,8\%$, WBC $\pm 5,6\%$ e PLT $\pm 5,9\%$. **Resultados:** Os parâmetros RBC, HBG, HCT, RDW, VCM e PLT apresentaram diminuição significativa ($p < 0,05$) e CHCM aumento significativo ($p < 0,05$), nas amostras de sangue em LiH em relação ao EDTAK2. Na avaliação da concordância entre os valores dos parâmetros entre os dois anticoagulantes, observou-se um viés significativo do limite clínico aceitável, apresentando diminuição: RBC (3,4%), HBG (3,4%), HCT (6,7%), RDW (2,2%), VCM (3,2%) e PLT (116,4%) e aumento da CHCM (3,2%). **Discussão:** Um estudo prévio, que também avaliou as contagens celulares em amostras coletadas em LiH para gasometria, não encontrou diferença significativa entre os valores de RBC, HGB e HCT em relação as amostras coletadas em EDTA, porém a casuística do trabalho era pequena, foram avaliadas apenas 5 amostras. A diferença mais impactante entre as análises foi observada nas contagens plaquetárias que foram significativamente menores nas amostras heparinizadas em relação as amostras em EDTAK2. Esse resultado está de acordo com estudos anteriores que demonstraram diminuição nas contagens plaquetárias em amostras heparinizadas, devido à adesão e a formação de microagregados plaquetários, os quais podem não ser detectados por alguns modelos de equipamentos hematológicos. **Conclusão:** Os resultados do presente estudo demonstraram que maioria dos parâmetros do hemograma, demasiadamente a contagem de plaquetas, excederam as especificações permitidas para o viés clínico aceitável na avaliação de amostras heparinizadas. Portanto amostras de sangue em LiH não devem ser utilizadas para avaliar parâmetros do hemograma. No entanto, cada laboratório clínico deve avaliar e validar os procedimentos de contagens celulares de acordo com as particularidades da rotina inerentes a cada local.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.270>

LEUCÓCITOS, INFLAMAÇÃO, INFECÇÃO E IMUNOLOGIA

PERFIL MICROBIOLÓGICO E DE RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA DAS INFECÇÕES DE CORRENTE SANGÜÍNEA EM PACIENTES ONCO-HEMATOLÓGICOS DE UM CENTRO DE REFERÊNCIA NO NORTE DO BRASIL

JS Cristino^a, JFM Melo^b, EO Coelho^c, EGS Oliveira^d, FLR Bandeira^e, MI Costa^b, CM Moreno^a, AGDR Mendes^f, EC Cardoso^c, MAE Crispim^a

^a Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus, AM, Brasil

^b Universidade Paulista (UNIP), São Paulo, SP, Brasil

^c Universidade Nilton Lins (UNL), Manaus, AM, Brasil

^d Faculdade Metropolitana de Manaus, Manaus, AM, Brasil

^e Centro Universitário do Norte (UniNorte), Manaus, AM, Brasil

^f Universidade do Estado do Amazonas (UEA), Manaus, AM, Brasil

Introdução: as Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) são definidas como toda e qualquer infecção que acomete o indivíduo, adquiridas em instituições hospitalares, atendimentos ambulatoriais na modalidade de hospital dia ou domiciliar, e que possa estar associada ou relacionada a algum procedimento assistencial, seja ele terapêutico ou diagnóstico. As IRAS são classificadas de acordo com o foco infeccioso, dentre essas, quando há a presença de um ou mais microrganismo na corrente sanguínea, cuja origem do mesmo não está relacionada a nenhum outro foco conforme definido nos critérios diagnósticos nacionais, denominamos Infecção Primária de Corrente Sanguínea (IPCS) que geralmente está relacionada ao procedimento hospitalar de inserção de cateter sanguíneo. Esse tipo de infecção pode ser identificado e seu microrganismo causador isolado no exame de hemocultura. **Objetivo:** caracterizar o perfil microbiológico e a resistência antimicrobiana das Infecções Primárias de Corrente Sanguínea em pacientes onco-hematológicos internados em um centro de referência do Amazonas nos anos de 2021 e 2022. **Metodologia:** trata-se de um estudo epidemiológico, descritivo de abordagem quantitativa realizado a partir de dados obtidos em prontuário eletrônico por meio da análise das hemoculturas e antibiogramas realizados em um período de dois anos (01 de janeiro de 2021 a 31 de dezembro de 2022). **Resultados:** foram identificadas um total de 280 hemoculturas positivas no sistema de prontuário eletrônico da unidade hospitalar nos anos de 2021 e 2022. Os microrganismos isolados mais incidentes pertenceram ao grupo de bactérias Gram-Negativas, dentre as quais destacaram-se: *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* sp. e *Klebsiella pneumoniae*. O padrão de resistência antimicrobiana encontrado neste estudo revelou que a maioria das bactérias Gram-Negativas nos dois anos apresentou resistência significativa a Ciprofloxacino, Cefepime e Piperacilina com Tazobactam. As infecções fúngicas foram a segunda mais prevalente, tendo como seu microrganismo mais comum a *Candida parapsilosis* que demonstrou uma prevalência de resistência de 16,6% a Anfotericina B. **Discussão:** o perfil de prevalência das IPCS no presente estudo é preocupante pois, os quadros infecções por bactérias Gram-Negativas e Leveduras de origem intra-hospitalar são de difícil tratamento e terapêutica limitada. Em estudos que avaliaram casos de infecção intra-hospitalar observou-se que os microrganismos Gram-Negativos e Leveduras apresentaram as mais altas taxas de mortalidade. A escolha dos antimicrobianos para o tratamento de infecções intra-hospitalares depende, também, da microbiota prevalente no ambiente. Portanto, deve ser direcionada conforme a flora de cada serviço. No caso dos pacientes onco-hematológicos uma estratégia de

prevenção de IPCS é a implantação de protocolos de profilaxia para os neutropênicos afebris e ou febris. **Conclusão:** o perfil microbiológico e de resistência aos antimicrobianos do paciente onco-hematológico é característico e exige uma maior atenção visto que apresentam um padrão com mais patogenicidade e letalidade devido à alta prevalência de bactérias Gram-Negativas e Leveduras. No entanto vale ressaltar a importância de o paciente ser avaliado como um todo, levando em consideração a evolução clínica e demais exames laboratoriais que possam indicar um manejo seguro do paciente.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.271>

AVALIAÇÃO DO PERFIL INFLAMATÓRIO DA DOENÇA FALCIFORME: NEUTRÓFILOS DE BAIXA DENSIDADE (LDNS) E CD177

BC Leal, EM Sacconato, AF Sandes, MS Figueiredo, SR Pires, JO Bordin

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

Introdução: Os neutrófilos são células do sistema imunológico essenciais na resposta a infecções e inflamação. Descobriu-se que eles podem ser divididos em subpopulações com funções distintas, como os neutrófilos de baixa densidade (LDNs), relacionados a câncer e doenças inflamatórias como lúpus e artrite reumatoide. É crucial compreender e identificar melhor essas subpopulações de neutrófilos. **Objetivos:** Estudar os neutrófilos de baixa densidade e neutrófilos de densidade normal em pacientes com anemia falciforme quanto à representatividade de cada população e avaliação destas células quanto ao grau de maturação de cada população bem como a expressão da glicoproteína CD177; comparar o perfil de inflamação no grupo de pacientes com anemia falciforme de acordo com a variável de tratamento. **Casística e métodos:** Foram analisadas amostras de 63 indivíduos, divididos em grupo controle (21 participantes) e grupo doença falciforme (42 participantes). As amostras foram separadas usando a metodologia de Ficoll por gradiente de densidade e posteriormente analisadas por citometria de fluxo para a caracterização das populações de LDNs e HDNs quanto a estágio maturativo destas células (utilizando os marcadores CD13, C11b e CD16); e expressão da glicoproteína de membrana CD177, utilizando o marcador desta proteína (CD177). Também foram realizados hemograma para a obtenção dos resultados de hemoglobina, hematócrito, plaquetas, reticulócitos, leucócitos e neutrófilos; e dosagens bioquímicas dos parâmetros, bilirrubina indireta, proteína c reativa e desidrogenase láctica. **Resultados:** Os resultados foram divididos em quatro análises: grupo inteiro de pacientes com anemia falciforme x grupo controle de indivíduos saudáveis; pacientes tratados com hidroxiureia x grupo controle; pacientes tratados com transfusão x grupo controle; pacientes em tratamento expectante x grupo controle. Na avaliação do parâmetro LDNs, observamos resultados aumentados estatisticamente relevantes no grupo de pacientes tratado com hidroxiureia ($p < 0,05$) e no grupo tratado com transfusão

crônica ($p < 0,01$) quando comparados ao grupo controle. Também foi possível observar um aumento não significativo no grupo geral de pacientes com anemia falciforme ($p = 0,12$) e no grupo de pacientes em tratamento expectante ($p = 0,85$) quando comparados ao grupo controle. No parâmetro CD177, ainda que os valores de tendência central estejam aumentados nos diferentes tratamentos: hidroxiureia (47,81%); transfusão (39,4%) e expectante (42,41%), em comparação ao grupo controle (27,3), a análise não apresentou relevância estatística nos dados obtidos. Além disso, observou-se heterogeneidade na maturação dos neutrófilos de baixa densidade, com a presença de neutrófilos maduros e imaturos nesta camada em todos os grupos estudados, porém, embora o valor médio apresentado de neutrófilos, apesar disto, a análise realizada não mostrou diferença estatisticamente relevante nos parâmetros neutrófilos maduros e neutrófilos imaturos nos grupos de pacientes com anemia falciforme quando comparados ao grupo controle. **Conclusão:** Portanto, este estudo destaca a relevância dos LDNs na inflamação da anemia falciforme, uma informação inédita na literatura científica. Esses resultados abrem caminho para futuras pesquisas sobre a função dos LDNs na anemia falciforme e sua potencialidade como alvo terapêutico.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.272>

REAL-WORLD EXPERIENCE WITH FOSTAMATINIB FOR TREATMENT OF IMMUNE THROMBOCYTOPENIA (ITP): PATIENT-REPORTED OUTCOMES

JB Bussel^a, J Hales^b, D Wolliston^b, L Buxman^c, M Pineli^d, C Mazzucco^d

^a Divisions of Hematology/Oncology and Pediatric Hematology-Oncology, Weill Cornell Medical College, New York, United States

^b Departments of Medical Affairs and Market Access, Rigel Pharmaceuticals, Inc., South San Francisco, CA, USA

^c Claritas Rx, Inc, South San Francisco, United States

^d Knight Therapeutics, São Paulo, Brazil

Background: Data from randomized-controlled trials (RCT) do not necessarily represent expected outcomes in real-world experience due to strict enrollment criteria and protocol-directed allowable treatments. Real-world data (RWD), while less well-controlled and thus less specific to a given patient population, incorporate clinical experience, patient preferences, and real-world issues that are a routine part of clinical practice and thus pertinent to patient care. RWD complement results obtained in an RCT. Fostamatinib is an orally administered spleen tyrosine kinase (SYK) inhibitor indicated for treatment adults with chronic ITP who had an insufficient response to previous therapy. The objective of this analysis was to evaluate real-world patient-reported outcomes from patients with ITP treated with fostamatinib and enrolled in a patient support program (PSP). **Methods:** Patients were included if they had: an ICD10 code consistent with ITP

diagnosis; ≥ 1 pre-treatment platelet counts reported by the provider +/- patient; ≥ 1 post-fostamatinib initiation platelet counts reported by the patient; ≥ 3 months of drug supply with ≤ 60 -day gap during the treatment period; and signed a written consent to share data. Patients were registered by their physician for the manufacturer-sponsored PSP. The PSP registration document includes a form to collect baseline demographic and ITP-specific data. A PSP nurse navigator then calls patients every two weeks (or as agreed upon) to provide support and resources to patients regarding insurance coverage, medication adherence, and how/when to contact their provider. Information on affordability and access to programs such as copay/coinsurance assistance and free drug supply in cases where patients meet the program criteria are also discussed. During the calls, the nurse navigator collects any platelet counts reported by the patient. Pre-specified study endpoints include median post-treatment platelet counts and the proportion of patients who achieved 1) platelet counts of $\geq 30,000/\mu\text{L}$ or $\geq 50,000/\mu\text{L}$, 2) platelet counts of $\geq 30,000/\mu\text{L}$ or $\geq 50,000/\mu\text{L}$ on $\geq 50\%$ of post-treatment readings) ≥ 1 post-treatment doubling of platelet count from the pre-treatment median. **Results:** As of the data cutoff date (10 March 2022), 318 patients were included: 108 (34%) patients remained on 100 mg BID, and 210 patients (66%) had increased their dose to 150 mg BID at some point during treatment. The median age was 67 (range 19-100), and mean duration of fostamatinib therapy was 11 months. The median pre-treatment platelet counts ($32,000/\mu\text{L}$) were higher than those in the RCT ($16,000/\mu\text{L}$), possibly due to patients receiving rescue treatment or switching from other maintenance therapies without the washout period required in the clinical trials. Most patients (85%) achieved platelet counts of $\geq 30,000/\mu\text{L}$ at least once (compared with 70% in the RCT), and 75% had at least half their counts $\geq 30,000/\mu\text{L}$. This RWD also demonstrated a higher proportion of patients (77%) with counts $\geq 50,000/\mu\text{L}$ (compared with 54% in the RCT), and 63% had at least half their counts $\geq 50,000/\mu\text{L}$. Most patients (65%) demonstrated a doubling of their median pre-treatment platelet count. **Conclusion:** In this analysis of RWD from patients supported by Rigel OneCare[®], fostamatinib demonstrated substantial efficacy in clinical practice. These results complement and amplify those of the clinical trial program. They further support the use of fostamatinib for management of ITP.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.273>

LONG-TERM SAFETY PROFILE OF THE ORAL SPLEEN TYROSINE KINASE INHIBITOR FOSTAMATINIB IN IMMUNE THROMBOCYTOPENIA (ITP) AND OTHER DISEASES

Q Hill^a, S Tong^b, R Numerof^c, E Masuda^d, M Pineli^e, C Mazzucco^e

^a Department of Haematology, St James' University Hospital, Leeds, United Kingdom

^b Dept. of Clinical Science, Rigel Pharmaceuticals, Inc., South San Francisco, United States

^c Medical Affairs, Rigel Pharmaceuticals, Inc., South San Francisco, United States

^d Department of Research, Rigel Pharmaceuticals, Inc., South San Francisco, United States

^e Medical Affairs Knight Therapeutics, São Paulo, Brazil

Introduction: Fostamatinib is an oral, potent inhibitor of spleen tyrosine kinase (SYK) with proven efficacy and a manageable safety profile for the treatment of ITP. Long-term safety data on fostamatinib at various dosing regimens (up to 150 mg BID) has been collected in >4000 patients with ITP, rheumatoid arthritis (RA), and other autoimmune, allergic and neoplastic disorders. The safety and tolerability of fostamatinib were consistent across different patient populations. We present a summary analysis of the fostamatinib safety data from the ITP and RA studies. **Methods:** Fostamatinib safety data from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 studies and the long-term, open-label, extension (OLE) study in ITP were pooled and are based on a starting dose of 200 mg/day, which was increased to 300 mg/day after 4 weeks in 88% of patients. Fostamatinib safety data from 13 phase 2/3 studies in RA were pooled and are based on a dosing regimen of 100-150 mg/day (n = 1232) or 200-300 mg/day (n = 2205). **Results:** The pooled data set for ITP included 146 patients. The mean duration of fostamatinib treatment was 19 months (range <1-62 months), representing 229 patient exposure years. Adverse events (AEs) were reported in 87% of patients, and 63% were mild to moderate. Serious AEs were reported in 31% of patients. The incidence of diarrhea, hypertension, alanine aminotransferase increase (ALT), and aspartate aminotransferase (AST) increase was evaluated in 58 patients who received fostamatinib for ≥ 1 year. This enabled a comparison of the incidence of these AEs in quartiles over the first year to assess the cumulative effects of fostamatinib. The AEs were reported with decreasing frequency during the second, third, and fourth quarters of fostamatinib treatment compared with the first quarter of the initial year of treatment in the 58 patients. In the same 58 patients, the use of rescue therapy decreased while median platelet counts increased each quarter of the first year. The pooled data set for RA included 3437 patients who received fostamatinib. The mean duration of treatment was 18 months (range <1-81) representing 5134 patient exposure years. AEs were reported in 86% of RA patients and were mild to moderate in 73%. Serious AEs occurred in 14%. In the placebo-controlled RA studies, 2414 patients received fostamatinib with 823 patient exposure years and 1169 received placebo with 367 patient exposure years. Despite a two-fold (125%) increase in exposure with fostamatinib vs placebo (823 vs 367 patient exposure years), there was only a 26% increase in AEs with fostamatinib vs placebo (68% vs 54%). The most common events in the ITP and RA studies were diarrhea (36% and 24%), hypertension (22% and 19%) and nausea (19% and 8%), apart from disease-related AEs. Epistaxis (19% and 0.5%), petechiae (15% and 0.3%), contusion (12% and 2%), and fatigue (10% and 2%) are associated with ITP and were uncommon in the RA population. Some AEs may be dose-related, and one-third of the RA patients were on lower dosages (100-150 mg/day) than were generally given in the ITP trials (200-300 mg/day).

Conclusions: Fostamatinib has been evaluated in >4000 patients across different disease populations. Fostamatinib has a consistent and manageable safety profile. No new safety signals and no cumulative toxicity were observed with up to 81 months (6.8 years) of continuous treatment.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.274>

DETECÇÃO DE HEMOFAGOCITOSE EM SANGUE PERIFÉRICO EM PACIENTE COM LINFOMA FOLICULAR – RELATO DE CASO

AP Barbosa, CF Matias, LAM Oliveira, S Ripoli, AF Sandes

Grupo Fleury, São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: Relatar a detecção de hemofagocitose em amostra de sangue periférico em um paciente com linfoma folicular. **Material e métodos:** Recebemos hemograma de uma paciente de 67 anos, sexo feminino, diagnosticada com linfoma não Hodgkin folicular, internada na unidade de terapia intensiva por piora do quadro inflamatório. O exame foi processado em analisador hematológico automatizado, tendo sido obtidos os seguintes parâmetros: leucócitos: 1920/mm³, neutrófilos: 1770/mm³, linfócitos: 10/mm³, monócitos: 140/mm³, hemácias: 2,82 milhões/mm³, HB: 8,5 g/dL, HT: 25,4%, plaquetas: 36000/mm³. O esfregaço sanguíneo foi corado em equipamento semi-automatizado e realizada a análise microscópica óptica. **Resultado:** Na análise morfológica do esfregaço sanguíneo foi observada a presença de hemofagocitose, com presença de monócitos fagocitando neutrófilos. **Discussão:** A Síndrome Hemofagocítica é uma doença caracterizada por resposta inflamatória exacerbada associada à excessiva, porém ineficiente, atividade do sistema imune. Ela pode ser classificada como primária (hereditária) ou secundária (adquirida). A síndrome hemofagocítica adquirida pode ser secundária a infecções, neoplasias, doenças reumatológicas ou doenças metabólicas. O diagnóstico clínico de síndrome hemofagocítica baseia-se na presença de cinco dos nove critérios clínicos e laboratoriais: febre, esplenomegalia, citopenias em duas ou mais linhagens no sangue periférico, hipertrigliceridemia, hipofibrinogenemia, elevação de ferritina, diminuição de atividade de células NK, elevação do CD25 solúvel e detecção de hemofagocitose na medula óssea, no baço ou linfonodos. Para detecção de hemofagocitose é necessário a realização de exames invasivos, como mielograma e biópsia de medula óssea. No entanto, a detecção de hemofagocitose em sangue periférico pode ser considerada como um critério positivo para síndrome hemofagocítica, como observado no presente caso. **Conclusão:** A síndrome hemofagocítica é uma doença grave cujo diagnóstico é dependente da detecção de hemofagocitose em medula óssea, além de outros critérios clínicos e laboratoriais. A avaliação cuidadosa de um esfregaço de sangue periférico em pacientes com suspeita de síndrome hemofagocítica pode auxiliar na detecção precoce de hemofagocitose, evitando a realização de exames invasivos.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.275>

ÚLCERA MUCOCUTÂNEA EPSTEIN-BARR POSITIVA: RELATO DE CASO

VL Oliveira, NAHL Silva, MS Magalhães, FL Nogueira, PHFDCL Casas, MMS Silva, LP Almeida

Hospital Luxemburgo (HL), Belo Horizonte, MG, Brasil

Objetivo: Diante de uma entidade rara, conhecer sua apresentação clínica é de extrema importância para que a úlcera mucocutânea Epstein-Barr positiva (UMCEBV) seja considerada e seu diagnóstico, realizado. **Material e métodos:** Relato de caso. **Resultados:** Paciente de 54 anos, sexo feminino, diagnosticada com Leucemia linfocítica crônica há 3 anos, tratada com 3 linhas de tratamento devido a adenomegalias, sendo a última 8 ciclos de RCVP (rituximabe, ciclofosfamida, vincristina e prednisona), término em outubro de 2021, com boa resposta. Intercorreu com úlcera em cavidade oral com erosão do corpo da mandíbula. PET-TC demonstrou hipermetabolismo em linfonodos cervicais parotídea direita (SUV 12.4), em torácicos e cadeia axilar esquerda (SUV 12.23); erosão de mandíbula (16 mm), Deauville 4. Realizada biópsia da lesão de mandíbula, cujo anatomopatológico evidenciou mucosa escamosa ulcerada e presença de denso infiltrado linfo-histiocitário atípico. Solicitada revisão da biópsia e imuno-histoquímica, observando-se expressão de CD20, CD30, PAX5 e hibridização com EBV, favorecendo o diagnóstico de UMCEBV. Sorologia para EBV IgM e IgG reagentes, com PCR para EBV positivo. Dosagem de imunoglobulinas normais. Pelo receio de transformação para Richter, tentou-se biopsiar um linfonodo axilar, mas sem sucesso, pela equipe da cirurgia geral, que sugeriu abordagem cervical, porém paciente resistente. Diante disso e da evolução indolente, optou-se por tratamento conservador, mantendo estabilidade do quadro desde então. **Discussão:** Trata-se de uma entidade clinicopatológica recentemente reconhecida pela Organização Mundial de Saúde (WHO) como uma doença linfoproliferativa associada à imunodeficiência iatrogênica ou relacionada à idade, com ligeira predominância masculina e idade média de 70 anos. Apresenta-se como úlcera cutânea ou mucosa unifocal, em pele, trato gastrointestinal e, especialmente, em cavidade oral, com característica histológica de proliferação de células B atípicas positivas para EBV, sendo raros os sintomas sistêmicos. À microscopia, abaixo da úlcera, em geral há um infiltrado polimórfico com imunoblastos ou células similares a Reed-Stenberg. As células B mostram forte positividade de CD30 e EBV. Menos da metade de todas as UCMEBV mostram rearranjo clonal do gene IG, muitas vezes revelando um padrão oligoclonal ou restrito por PCR. Apesar de histologia semelhante ao do linfoma difuso de grandes células B ou linfoma de Hodgkin, seu comportamento clínico difere e é crucial para seu diagnóstico. Nesse contexto, a literatura sugere que possui curso benigno com frequente regressão espontânea e resposta à redução da imunossupressão, assim como no caso apresentado. Naqueles em que não há a possibilidade de redução da imunossupressão, pode-se considerar uso de rituximabe, radioterapia ou quimioterapia. **Conclusão:** UCMEBV é uma entidade histológica e geneticamente difícil de distinguir do

linfoma, sugerindo que a coleta de informações clínicas, particularmente daquelas relacionados ao histórico médico, localização da lesão e exames laboratoriais podem levar a um diagnóstico preciso de uma doença de bom prognóstico.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.276>

AMILOIDOSE LOCALIZADA EM PALATO: RELATO DE CASO

JMD Nascimento^a, LC Afonso^a, RC Mattar^a,
MJMD Nascimento^b

^a Hospital Regional do Câncer de Passos (HRC),
Passos, MG, Brasil

^b Centro Universitário Presidente Tancredo de
Almeida Neves (UNIPTAN), São João del Rei, MG,
Brasil

Objetivos: Por se tratar de doença rara, de causas desconhecidas e de difícil diagnóstico, relatamos esse caso tratado no HRC de Passos. Esse foi o primeiro caso de amiloidose localizada (AL), em nosso serviço, e foi um desafio diagnosticar e definir o tratamento. **Materiais e métodos:** Fizemos revisão de prontuário do paciente JCA, 78 anos, previamente hipertenso, submetido à TC de crânio para investigação de episódio de confusão mental. TC com lesão expansiva de 5,9 x 3,7 cm acometendo palato e septo nasal. Biópsia de palato revela coloração de vermelho congo sob luz polarizada. TC torax e abdome sem alterações. Biópsia de medula óssea sem alterações. Hemograma, função renal, fator reumatoide provas inflamatórias, beta 2 microglobulina, eletroforese de proteínas, dosagens de IgM, IgG, IgA e relação de cadeias leves livres normais. **Discussão:** Diante dos achados, definido como AL, em sítio incomum, com proposta de tratamento localizado. Discutido com cirurgia de cabeça de pescoço e diante do tamanho da lesão, optado por tratamento com radioterapia (15 x 2,0 Gy). **Conclusão:** A amiloidose é uma doença desafiadora quanto ao diagnóstico e tratamento e sua classificação é essencial na conduta. A AL pode ser tratada com cirurgia ou radioterapia, devendo optar pelo menos agressivos e de menor efeito colateral. É importante a discussão do caso entre as especialidades e foi determinante no caso.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.277>

DOENÇA DE ROSAI-DORFMAN-DESTOMBES: RELATO DE CASO

NPV Silveira, FPS Michel, LF Negri, AP Gouvêa,
AC Fenili, FL Moreno, LCG Trindade, S Vidor,
TB Soares, MEZ Capra

Hospital Nossa Senhora da Conceição (HNSC),
Grupo Hospitalar Conceição (GHC), Porto Alegre,
RS, Brasil

Introdução: A doença de Rosai-Dorfman-Destombes é uma rara histiocitose de células não-Langerhans de etiologia

desconhecida, com características heterogenias que podem ocorrer de forma isolada ou em associação com outras doenças autoimune, hereditárias ou malignas. Devido a carência de relatos na literatura, relatou-se o caso clínico de um paciente com diagnóstico desta patologia. **Relato de caso:** Paciente masculino, 33 anos, previamente hígido, realizou cirurgias endoscópicas nasossinusal em 2019 e 2020 por rinossinusites crônicas com pólipos nasais. O anatomopatológico do material nasal evidenciou doença de Rosai-Dorfman-Destombes. Foram realizadas 15 sessões de radioterapia adjuvante em face em 2020. Paciente retorna com sintomas de abaulamento em região medial da órbita direita dois anos pós-tratamento. Foi realizada ressonância magnética em março de 2023 com evidência de extensas alterações pós-operatórias na cavidade nasal e junto à via de drenagem do seio maxilar esquerdo. Além de sinusopatia difusa, destacando-se áreas de baixo sinal T2 e realce ao gadolínio ocupando algumas células etmoidais, parte da fossa nasal direita, junto aos óstios de drenagem do seio esfenoidal e ocupando a subtotalidade do seio maxilar direito, que são suspeitas de lesões da patologia de base do paciente. Áreas sem realce sólido ao meio de contraste no seio esfenoidal, em células etmoidais e ocupando a totalidade dos seios frontais, destacando-se áreas de isossinal e alto sinal T1 nos seios frontais e células etmoidais, a correlacionar com sinusopatia inflamatória crônica/mucocele. Destaca-se afilamento ósseo no seio frontal junto à parede medial e superior da órbita direita, com afilamento da cortical, característica de mucocele, deslocando o globo ocular. Também se repetiu a endoscopia nasal com evidência de alterações pós-cirúrgicas em cavidade nasal e sem lesões visíveis. Dessa forma, com a evidência de recidiva da mucocele frontal e dos sintomas do paciente não podemos descartar recidiva da doença, assim como sequela da radioterapia. **Discussão:** A doença de Rosai-Dorfman-Destombes apresenta uma prevalência de 1:200000 e uma estimativa de 100 novos casos/ano nos Estados Unidos da América. Mais comum em homens, jovens e negros em que na maioria das vezes se manifesta por linfadenopatias. É uma doença benigna com presença de histiócitos policlonais, em que alguns estudos associam a doença com infecções virais. A característica histológica é observada em pacientes com linfoma de Hodgkin e não-Hodgkin também. O tratamento pode incluir desde observação até o uso de corticoide, realização de radioterapia, quimioterapia (cladribina, alcaloides da vinca, mercaptopurina e metotrexato), imunomoduladores. **Conclusão:** Devido a raridade da doença de Rosai-Dorfman-Destombes e o caso clínico apresentado com suspeita de recidiva, devemos sempre nos atentar para a revisão do diagnóstico inicial estabelecido, dado que a comprovação de doença em atividade expõe o paciente a tratamentos agressivos, como radioterapia e quimioterapia. A formulação de consensos clínicos para o tratamento desta doença ainda é escassa, mas com o maior número de diagnósticos e relatos a tendência é que se defina melhores recomendações.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.278>

PERFIL HEMATOLÓGICO DE PACIENTES COM DENGUE EM REGIÃO ENDÊMICA DO ESTADO DE SÃO PAULO, BRASIL

DGL La-Roque^{a,b}, PNM Costa^b, PMA Torres^c, EV Santos^{b,d}, LMR Passos^c, MC Elias^d, SC Sampaio^d, LC Alcantara^{e,f}, DT Covas^{a,b}, S Kashima^{a,b}

^a Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

^b Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto (FUNDHERP), Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

^c Divisão de Vigilância Epidemiológica, Departamento de Vigilância em Saúde, Ribeirão Preto, SP, Brasil

^d Instituto Butantan, São Paulo, SP, Brasil

^e Instituto René Rachou, Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Belo Horizonte, MG, Brasil

^f Instituto de Ciências Biológicas (ICB), Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

Introdução e objetivo: A dengue é uma doença febril causada por quatro sorotipos distintos de dengue vírus (DENV1-4). O Brasil apresenta uma das maiores taxas de infecção por DENV no mundo, sendo o noroeste do Estado de São Paulo considerado área endêmica para essa infecção. Os pacientes com dengue frequentemente apresentam alterações hematológicas que podem auxiliar no diagnóstico e monitoramento da doença, tais como: leucopenia, trombocitopenia e hemoconcentração. Neste estudo, foram comparados os parâmetros hematológicos de pacientes com suspeita de dengue e indivíduos saudáveis doadores de sangue. **Material e métodos:** Foram convidados a participar do estudo os pacientes que procuraram atendimento médico nas Unidades de Pronto Atendimento (UPA) do município de Ribeirão Preto, examinados quanto à presença de sinais e sintomas de dengue. Em paralelo, doadores de sangue do Hemocentro de Ribeirão Preto foram convidados para compor o grupo controle. Foi realizada coleta de sangue periférico e entrevista para obtenção de dados sócio-epidemiológicos. O hemograma foi realizado em um contador automático de células. O RNA viral foi extraído a partir do plasma para a detecção e distinção dos sorotipos virais DENV1-4 por *real time* RT-PCR. Os parâmetros do hemograma foram avaliados quanto à diferença entre as médias apresentadas pelos grupos controle, não-detectável e detectável (One-Way ANOVA). O *p*-valor $\leq 0,05$ indicou evidência em favor da diferença entre grupos. **Resultados e discussão:** Foram testadas 283 amostras referentes ao período de outubro de 2022 a julho de 2023. Destas, 54 (19,1%) apresentaram resultado detectável para DENV-1, 14 (5,0%) para DENV-2, 146 (51,6%) não detectáveis e 69 (24,4%) correspondem a indivíduos saudáveis doadores de sangue (controles). O período epidêmico de 2023 (de fevereiro a junho) foi caracterizado pela predominância do DENV-1 sobre o DENV-2, em concordância com o que foi observado durante o período não-epidêmico de 2022 (de outubro a

dezembro). Os exames de hemograma realizados revelaram trombocitopenia e leucopenia nos pacientes infectados, além de uma redução de 3,6% nos valores de hematócrito, indicando possíveis hemorragias. Estes achados foram consistentes com os achados comuns em pacientes com dengue. Interessantemente, observou-se neutrofilia nos grupos de pacientes investigados e infectados. Essa alteração foi notada principalmente em pacientes infectados que buscaram assistência médica até três dias após o início dos sintomas, e correlaciona-se com valores baixos de *cycle threshold* (Ct) nos exames de PCR. Sabe-se que os neutrófilos fazem parte da resposta imune inata e atuam na fase inicial das respostas inflamatórias. Nesse contexto, a alteração observada reflete a resposta do sistema imune à presença do vírus. No entanto, acredita-se que, à medida que a doença progride, os pacientes desenvolvem uma diminuição na contagem de neutrófilos (neutropenia). **Conclusão:** Estes resultados destacam a importância da avaliação hematológica na detecção e monitoramento da dengue, fornecendo informações sobre a resposta imunológica em diferentes estágios da infecção. **Apoio Financeiro:** FAPESP (2013/08135-2; 2021/11944-6; 2022/16349-1), CNPq (465539/2014-9), FUNDHERP.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.279>

AValiação dos Mecanismos de Ativação na Coagulação e Fibrinólise Relacionados à Lesão Tecidual na Sepse em Pacientes com Neutropenia Febril

LQ Silva^a, SC Huber^a, BM Martinelli^a, PU Pelegrini^a, SAL Montalvão^a, ET Andrade^a, MP Colella^{a,b}, BKL Duarte^{a,b}, JM Annichin-Bizzacchi^{a,b}, EV Paula^{a,b}

^a Centro de Hematologia e Hemoterapia (Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

^b Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

A sepsé é uma disfunção orgânica potencialmente fatal devido a uma resposta desregulada do hospedeiro à infecção, cujos mecanismos fisiopatológicos não estão totalmente compreendidos. Em pacientes com neutropenia febril (NF) secundária à quimioterapia, com contagem de neutrófilos e plaquetas em torno de zero, notam-se complicações como sepsé e choque séptico. Sabe-se que neutrófilos e plaquetas atuam como intermediários da lesão tecidual na sepsé o que suscita investigação de mecanismos de lesão tecidual adjacentes. Sendo assim, este estudo irá avaliar a liberação de vesículas extracelulares (VEs) e sua associação com o desenvolvimento de sepsé em pacientes com NF. Foram incluídos pacientes com neoplasias hematológicas em tratamento anti-neoplásico e que apresentavam contagem de neutrófilos $< 500/\mu\text{L}$ e temperatura $\geq 37,5^\circ\text{C}$, divididos em: NF; NF+Sepsé e NF + Sepsé 72 h. Um grupo controle (CN) com malignidades hematológicas e neutropenia sem febre também foi incluído. Para quantificação e caracterização das VEs, utilizamos

plasma pobre em plaquetas (PPP) centrifugado em alta velocidade (30 min, 20.000 g, 4°C). Então, VEs foram marcadas com anticorpos marcadores de células endoteliais, granulócitos, monócitos, plaquetas e expressão de fator tecidual (FT); e adquiridas em um citômetro de fluxo, Cytoflex. A geração de plasmina e trombina também foi investigada nas amostras de PPP, com substratos fluorométricos independentes para trombina (Boc-Val-Pro-Arg-MCA) e plasmina (Boc-Glu-Lys-Lys-MCA) em uma placa de 96 poços. Após adição de FT, a placa foi lida em um espectrofotômetro fluorométrico por 4 h. Ao total, 42 pacientes de ambos sexos, e idade entre 21 e 71 anos, foram incluídos. Dentre as neoplasias, $n = 14$ (33%) configuram leucemia aguda; $n = 11$ (26%) linfoma; $n = 16$ (38%) mieloma múltiplo e $n = 5$ (3%) leucemia linfocítica crônica. Dos 10 pacientes com NF+sepsse, 6 (60%) tiveram choque séptico, 5 (50%) infecção da corrente sanguínea, e necessidade de terapia de suporte de órgãos (20%). Em destaque, houve um aumento nas VEs derivadas de monócitos em pacientes com NF após o início da sepsse: 0,9 (IIQ 0,43 – 2,61) eventos/ μL versus 0,35 (IIQ 0,19 – 0,62) em neutropenia; 0,25 (IIQ 0,09 – 0,67) em FN e 0,40 (IIQ 0,16 – 0,67) em FN+Sepse, ($p = 0,01$). Além disso, a expressão de FT também foi maior nesse grupo quando comparadas às VEs obtidas no início da sepsse: 0,50 (IIQ 0,29 – 1,10) eventos/ μL versus 0,28 (IIQ 0,12 – 0,56) em FN+Sepse ($p = 0,03$). Além disso, também observamos um aumento nas VEs endoteliais e dos granulócitos na FN+Sepse 72 h em comparação ao CN. E, esse número de VEs derivadas de monócitos circulantes não foi correlacionado com as contagens celulares de monócitos ($R_s = 0,03$; $p = 0,94$). Quanto à geração de plasmina, a área sob a curva, foi menor tanto no FN+sepsse quanto no FN+sepsse 72 horas quando comparado ao FN e ao CN. Porém, não conseguimos observar diferenças na geração de trombina. Nossos achados revelam que VEs podem apresentar um papel na patogênese da sepsse em um cenário onde as células sabidamente críticas para esse processo estão praticamente ausentes. O aumento de VEs-TF⁺ de monócitos, que já foi demonstrado na sepsse clássica, parece ser relevante mesmo nesse contexto. Nossos resultados também demonstram que a hipofibrinólise é uma característica da sepsse associada à NF, sugerindo que a desregulação do sistema fibrinolítico é, pelo menos em parte, independente da participação de granulócitos e plaquetas nesses pacientes.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.280>

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL NAS DOENÇAS HEMATOLÓGICAS – SÍNDROME LINFOPROLIFERATIVA AUTOIMUNE

LF Becker, GL Costa, LAPD Carmo, G Campos,
MP Beltrame, MEB Abreu, MS Santin, MM Walz,
B Veroneze, RS Vasconcelos

Hospital Erasto Gaertner (HEG), Curitiba, PR, Brasil

Introdução: O diagnóstico diferencial das doenças hematológicas pode ser um grande desafio. As doenças autoimunes constituem parte importante desse diferencial, sendo rastreadas com frequência nas doenças hematológicas como um todo. Múltiplas biópsias, terapias empíricas, internações

prolongadas e desgaste físico e emocional do paciente e da equipe são obstáculos presentes em casos mais complexos. A Síndrome Linfoproliferativa Autoimune (ALPS) participa desses diferenciais, com poucos marcadores alvo e não disponíveis de maneira ampla, costuma ainda ser pouco lembrada. Uma clínica inespecífica de astenia, linfonodomegalias e esplenomegalia como principais queixas iniciais. Citopenias de múltiplas linhagens acompanham. **Relato de caso:** Paciente feminina, 26 anos, previamente hígida, encaminhada após extensa investigação em outro serviço por quadro de linfonodomegalias, predominância em região cervical bilateral, a maior medindo 24 x 10 mm, associada a hepatoesplenomegalia, com perda ponderal superior a 10 kg em 6 meses, além de úlceras orais dolorosas, dificultando a alimentação. Laboratorialmente possuía leucopenia grave, com 53 neutrófilos por mm^3 , e anemia com hemoglobina de 8,1 g/dL (normocrômica e normocítica), sorologias virais para HIV, Hepatites, Mononucleose e Citomegalovírus negativas. Sífilis, toxoplasmose e leishmaniose também negativas. Perfil carencial com vitamina B12 de 359 pg/mL. Nos exames de imagem realizados previamente, que incluíam tomografias e ultrassonografias, possuía linfonodomegalias em cadeias cervicais bilaterais, bem como hepatoesplenomegalia homogênea. Havia sido submetida a 3 biópsias de medula óssea com mielograma e imunofenotipagem, 2 biópsias excisionais de linfonodos (ambas com laudo final indicando reacional), esplenectomia e exposição a múltiplos esquemas de antibioticoterapia por quadros infecciosos. Exames prévios a esplenectomia indicavam presença de plaquetopenia grave. Em revisão de biópsias de nossa unidade, o aspecto reacional benigno dos linfonodos foi mantido. Agora apresentava hepatomegalia grave, 15 cm abaixo do rebordo costal direito, causando dor abdominal e náuseas frequentes. Seguindo investigação, já possuía FAN e demais pesquisas autoimunes negativas. Na imunofenotipagem foi confirmada a presença de células T duplo-negativas características da doença, que, em conjunto com o quadro não maligno e não infeccioso, mantido por período superior a 6 meses, concluem o diagnóstico de ALPS. A paciente foi submetida a tratamento com prednisona 1 mg/kg, com excelente resposta, com a contagem de neutrófilos indo de 134 para 2851 mm^3 em 3 semanas. A hemoglobina foi de 7,1 para 13 g/dL, com transfusão de 1 concentrado de hemácias na data da primeira aferição, no mesmo período. Houve ganho de peso de mais de 10 kg. Atualmente retomou suas atividades laborais e foi realizado ajuste da terapia com micofenolato de mofetila 1.500 mg a cada 12 horas, com retirada completa do corticoide e manutenção da excelente resposta. **Conclusão:** A síndrome ALPS é um diagnóstico raro e de investigação pouco frequente. Conforme previsto na literatura, até 50% dos pacientes passam por esplenectomia antes do diagnóstico final, fato ocorrido com a paciente, dada a raridade do diagnóstico e da esplenomegalia associada a plaquetopenia no início do quadro. A excelente resposta ao tratamento de primeira linha, bem como a presença da típica população duplo negativa corrobora com o padrão da doença. Acompanhamento conjunto com a equipe de reumatologia e desmame precoce de corticoides são boas práticas para um cuidado adequado com a paciente. Quando disponíveis, as pesquisas genéticas trazem

força ao diagnóstico e permitem identificação de risco, visto caráter familiar também estar presente.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.281>

SÍNDROME HIPEREOSINOFÍLICA: RELATO DE CASO

LC Afonso, JMD Nascimento, ARA Junior, CMC Dias

Santa Casa de Misericórdia de Passos, Passos, MG, Brasil

Introdução: Trata-se de paciente feminina que iniciou quadro clínico aos 13 anos. Apresentava fraqueza, dor em membros inferiores, tosse seca e dor abdominal há 15 dias. Negava febre, emagrecimento, aparecimento de massas, sintomas gastrointestinais. Não usava medicamentos. Sem história de alergias. Encontrava-se eutrófica, sem linfonodomegalias ou visceromegalias, MVF diminuído em bases, além de ascite de pequeno volume. Foi identificada eosinofilia em sangue periférico de 14.000. Em propedêutica com o serviço de clínica médica, realizou extensa investigação de causas secundárias infecciosas, neoplásicas, reumatológicas, todas negativas. Exames bioquímicos sem alterações; TC abdome: ascite pequena, fígado e baço normais, ausência de linfonodomegalias, TC de tórax: ausência de linfonodomegalias, derrame pleural pequeno bilateral. Não foram puncionados derrame pleural ou ascite, devido ao pequeno volume; TSH normal; FAN, P ANCA e C ANCA normais; eletroforese de proteínas normal; sorologias contra HIV, hepatite C, B, CMV, VDRL, esquistossomose, toxocaríase normais. Realizou tratamento empírico contra parasitose, sem melhora do quadro. Iniciou tratamento com prednisona 1 mg/kg/dia, com resposta completa da eosinofilia e resolução clínica. Após suspensão do corticoide, o quadro se repetiu em seis meses, apresentando também resposta completa com prednisona. Após dois anos, recidivou novamente o quadro, sendo realizada propedêutica hematológica para exclusão de causas clonais. **Resultados:** HB 12,8- Plaquetas 271.000 -Leuco 20.300 (seg 2400 / eosinófilos 14.000 / linfo 2800 / blastos 0). Biópsia MO: normocelular, normomaturativa; ausência de fibrose, neoplasia ou parasitas. Mielograma + Imunofenotipagem: presença de eosinófilos em 33%, sem displasia. Cariótipo 46XX / JAK 2 negativo / BCR ABL negativo / PDGFR alfa negativo. **Discussão:** A paciente apresentou quatro episódios de hipereosinofilia em quatro anos, todas responsivas ao corticoide. No momento, em uso contínuo de 5 mg de prednisona, com boa resolução clínico e laboratorial, sem recidivas da doença. Foram descartadas causas secundárias para a eosinofilia: infecciosas, reumatológicas, alérgicas, neoplásicas. Foram descartadas neoplasias hematológicas. Não apresentava critérios para neoplasias mieloproliferativas crônicas clássicas, nem para leucemia eosinofílica crônica ou ainda para eosinofilia clonal com rearranjo específico (PGFRA alfa, PDGRF beta – cariótipo não apresentava t5;12, FGFR1 – cariótipo sem translocação envolvido 8p11) ou clonalidade linfóide. Foi classificada então como SHE idiopática. **Conclusão:** A SHE é definida por eosinofilia maior ou igual a 1500, com manifestações clínicas

atribuídas à eosinofilia ou infiltração tecidual por eosinófilos em contagem superior ao valor de referência. É consenso classificar a SHE em secundária a anomalias clonais mieloides, linfóides, secundária a causas não clonais, SHE familiar ou idiopática. A SHE é rara, com prevalência incerta. Pode causar lesão tecidual, principalmente pele, pulmão, trato gastrointestinal. O tratamento visa diminuir a hipereosinofilia e controlar os sintomas. Pacientes assintomáticos podem ser observados. Na SHE idiopática, o tratamento de escolha é o corticoide.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.282>

DINÂMICA DAS SUBPOPULAÇÕES DE MONÓCITOS NA IMUNIDADE CELULAR DE PACIENTES CONVALESCENTES DA INFECÇÃO PELO VÍRUS SARS-COV-2 (COVID-19)

NCT Belezia^{a,b}, AL Silv-Junior^{b,c}, LS Oliveira^{b,c}, S Dias^{a,b}, WLL Neves^b, MDPSS Carvalho^b, EC Sabino^d, NA Fraiji^b, AG Costa^{b,c}, A Malheiro^{a,b,c}

^a Universidade do Estado do Amazonas (UEA), Manaus, AM, Brasil

^b Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM), Manaus, AM, Brasil

^c Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus, AM, Brasil

^d Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A COVID-19 tem sido uma doença de grande impacto para a saúde pública desde 2020. Sua causa se dá pela transmissão do SARS-CoV-2, um vírus altamente contagioso, que se desenvolveu rapidamente e evoluiu um quadro de pandemia. Sua veiculação pelo ar facilita a disseminação para muitos indivíduos e gera ampla variedade de sintomas, podendo ser classificados de leves a graves, além de terem alta taxa de mortalidade. Os monócitos foram descritos com uma função primordial no processo inflamatório e de retroalimentação positiva na resposta ao vírus, porém poucos estudos avaliam sua dinâmica na resposta convalescente da COVID-19. **Objetivo:** Descrever as subpopulações de monócitos circulantes na resposta imunológica de pacientes convalescentes da COVID-19. **Material e métodos:** Foram incluídos 50 pacientes convalescentes, sem sintomas a 30 dias prévios à coleta, do sexo masculino, e sem outras doenças infecciosas. Também foram incluídos 50 candidatos aptos à doação de sangue. Foi utilizado sangue total para imunofenotipagem dos subtipos de monócitos, com base na expressão de CD14, CD16 e HLA-DR. A aquisição dos dados foi feita por citometria de fluxo, no citômetro FACS Canto II e a estratégia foi feita no software FlowJo v. 10.6. O soro foi coletado e empregado na detecção de anticorpos IgG anti-S e anti-N por quimioluminescência na Fundação HEMOAM. Para análise estatística, foi realizada a comparação dos grupos pelo teste de Kruskal-Wallis, enquanto a correlação foi realizada pelo teste de Spearman. Todas as análises foram feitas no software

GraphPad Prism v. 6.0, considerando intervalo de confiança de 95% e p significativo para $p < 0.05$. **Resultados:** Não foi identificada diferença estatística quanto aos dados sociodemográficos. Já na quantificação dos monócitos totais, foi observado um aumento significativo dos monócitos ($p < 0,03$), além das subpopulações, onde foi observada uma redução dos monócitos clássicos ($p < 0,0001$), e aumento nos monócitos intermediários ($p < 0,0003$) e não clássicos ($p < 0,0001$) nos convalescentes. A análise de correlação mostrou uma correlação negativa entre os monócitos não clássicos e a produção de anticorpo IgG apenas anti-S. **Discussão:** Nossos resultados demonstraram um aumento significativo de monócitos totais na fase convalescente, o que parece ser guiado pelos monócitos intermediários e não clássicos. Esses resultados corroboram com diversos outros estudos publicados, os quais podem estar atrelados à função reparadora devido ao dano causado durante a fase aguda da doença. **Conclusão:** Os dados deste estudo demonstraram uma dinâmica dos monócitos na fase convalescente, mesmo após a cura clínica, que pode estar envolvido no quadro de COVID longa. Porém, mais estudos são necessários a fim de compreender a função dos monócitos durante a fase ativa da doença, bem como no desenrolar da fase convalescente.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.283>

CARACTERIZAÇÃO DA ATIVAÇÃO, DISTRIBUIÇÃO E DESENVOLVIMENTO DAS CÉLULAS DENDRÍTICAS EM MODELO ANIMAL DE ANEMIA FALCIFORME

MA Souza, IF Paes, FF Costa, R Sest-Costa

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

Objetivos: A Anemia Falciforme (AF) é uma hemoglobinopatia que causa deformação das hemácias devido à polimerização da hemoglobina S, tornando-as mais suscetíveis a rupturas. Moléculas liberadas na hemólise, como heme e hemoglobina, podem ativar células dendríticas (DCs), desencadeando resposta inflamatória e estresse oxidativo. Neste estudo, caracterizamos as subpopulações de DCs durante a doença falciforme quanto a sua ativação, distribuição e desenvolvimento durante a AF. **Materiais e métodos:** Foram utilizados camundongos transgênicos fêmeas homozigotos Townes (SS) (modelo de AF) e seus controles, camundongos selvagens Townes (AA), para a fenotipagem de DCs e seus progenitores nos linfonodos periféricos, baço e medula óssea por citometria de fluxo. A diferenciação *in vitro* de DCs foi realizada incubando células da medula óssea com *flt3l* por 9 dias. **Resultados:** Os animais com AF (SS) mostraram uma diminuição na porcentagem de DCs totais no baço e na medula óssea e um aumento na porcentagem dessas células nos linfonodos em comparação com o grupo controle (AA), enquanto o número absoluto de DCs aumentou nos três órgãos de camundongos SS. Em relação à proporção de subpopulações de DCs, houve um aumento significativo na porcentagem de células dendríticas convencionais do tipo 1 (cDC1s) em todos os órgãos dos animais com AF, enquanto a porcentagem relativa de células

dendríticas plasmocitoides (pDCs) foi significativamente menor na medula óssea e maior nos linfonodos. Além disso, as pDCs dos camundongos SS mostraram um fenótipo mais maduro nos três órgãos analisados, como observado por um aumento significativo na expressão de Sca-1. Por outro lado, tanto cDC1 quanto cDC2 dos camundongos SS mostraram um perfil mais imaturo, como observado pela menor expressão de MHC-II e CD86. A análise dos progenitores de monócitos e DCs (MDP), os quais são Lin-CD135+CD117+CD115+, e os progenitores de DCs (CDP), que são Lin-CD135+CD117-CD115+ na medula óssea, mostraram que há um acúmulo na proporção de MDPs e uma diminuição de CDPs na medula óssea de camundongos SS. A diferenciação *in vitro* de DCs revelou que células da medula óssea de animais SS se diferenciaram nos três subtipos de DCs de maneira semelhante aos controles em condições controladas. **Discussão:** A menor proporção de DCs na medula e o aumento no baço e nos linfonodos sugere uma maior migração dessas células após uma ativação. Aliado a isso, o perfil mais imaturo das células pode refletir uma alteração na ativação de células T, afetando assim o sistema imune adaptativo. Ainda, a diferença observada na porcentagem das diferentes subpopulações de DCs e em seus progenitores indica uma mudança no desenvolvimento ou morte das subpopulações de DCs durante a AF que pode ocorrer desde o estágio de desenvolvimento. Por fim, uma vez que a diferenciação *in vitro* não reproduziu as proporções das subpopulações de DCs vista *in vivo*, podemos concluir que a alteração no desenvolvimento de DCs em camundongos SS se deve ao ambiente inflamatório, em vez de um defeito intrínseco de DCs ou dos progenitores. **Conclusão:** Esses dados podem nos ajudar a entender o comportamento das células dendríticas durante a AF, tanto em termos da proporção/distribuição de seus subtipos quanto de sua influência no quadro inflamatório da doença.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.284>

CASE REPORT: ACUTE MYELOID LEUKEMIA MANIFESTING FEATURES OF VEXAS SYNDROME IN ELDERLY WOMAN

CM Freitas, ACP Silva, NN Kloster, AG Speers,
ERM Neri, MM Garcia, JOR Cassiano,
SLBG Oliveira, VM Stel, VLP Figueiredo

Hospital do Servidor Público do Estado de São Paulo
(HSPE), Instituto de Assistência Médica ao Servidor
Público Estadual (IAMSPE), São Paulo, Brazil

Objective: To report the case of a patient diagnosed with Acute Myeloid Leukemia (AML) with Myelodysplastic Syndrome (MDS) related changes, whose hematological precursors' morphology and clinical picture were consistent with VEXAS Syndrome (VS). **Material and methods:** Assessment of patient's information kept on HSPE computer-based patient records. **Results:** 75-year-old female, diagnosed with AML on 04/2022 and treated with the AZAVIT-ABCDEF protocol (Aza-cytidine, Filgrastim, Erythropoietin, associated with high doses of vitamins B1, C and D), after signing the consent form, (protocol registered in Plataforma Brasil under CAAE

53015421000005463). Complete Blood Count (CBC) at diagnosis: Hb 6.0 g/dL, WBC 5380/mm³, ANC 2690/mm³, Ly 1506/mm³, blasts 107/mm³ and Platelets 28000/mm³; Bone marrow aspirate (BMA): 26% blasts; Flow Cytometry (FC): blasts positive for CD13, CD33, CD34, CD38, CD56, CD117, CD123, HLA-DR and MPO; FISH: RUNX1 on chromosome 21 and Del 5q. Complex karyotype. During the first 3 months of treatment, the average transfusion need (TN) was 3 packed Red Blood Cells (pRBC)/month. From month 4th to 10th of treatment, TN dropped to an average value of 0.8 pRBC/month. In the last month of survival (11th), TN ramped up to 3 pRBC/month again. At that time, her CBC showed Hb 8.8 g/dL, WBC 29240/mm³, ANC 13158/mm³, Ly 2339/mm³, Blasts 1169/mm³, monocytes 8479/mm³, Platelets 40000/mm³; BMA: Hypercellular with 12% blasts and increased macrophage activity. FC like that at diagnosis; Complex karyotype with X-chromosome monosomy. Vacuoles in the erythroid and granulocytic precursors as well as multisystemic inflammation were seen (neutrophilic aseptic arthritis in the right knee, deep venous thrombosis, and pulmonary inflammatory infiltrate). The patient ended up dying from progression of systemic inflammatory reaction, affecting mainly the lungs. **Discussion:** VS (vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic) is an entity that typically manifests auto-inflammation and hematological disease, due to the presence of ubiquitin-activating enzyme E1 (UBA-1) gene mutation, which encodes the E1 enzyme. Unlike the majority of systemic autoinflammatory diseases, it seems to be caused by acquired somatic X-linked mutation, such chromosome X monosomy in females. E1 enzyme is involved in the normal activation of the Ubiquitin system and in protein degradation and cellular homeostasis. Impaired UBA-1 activity likely leads to overexpression of pro-inflammatory cytokines, triggering disease manifestations. Morphologically, VS causes hematological precursors to present with vacuoles, which should raise suspicion when in association with MDS. Progressive inflammatory conditions, such as arthritis, chondritis, Sweet's Syndrome, fever, uveitis, scleritis and thrombosis are characteristic. Currently, there is still no standard therapy for VS, but some anti-inflammatory drugs like steroids, Ruxolitinib and Canakinumab have been tested, as well as Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) for eligible patients. **Conclusion:** This newly described entity imposes diagnostic challenge, especially considering that many of its manifestations are indistinguishable from other inflammatory conditions. In addition, it's not clear what would be the best therapy, with HSCT being an option for high-risk eligible patients. Therefore, further studies are needed.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.285>

MYELODYSPLASTIC SYNDROME RESPONDING TO THE AZACITIDINE PROTOCOL ASSOCIATED WITH HIGH DOSES OF VITAMINS

VM Sthel, CM Freitas, AG Speers, ACP Silva, NN Kloster, ERM Neri, MM Garcia, JOR Cassiano, SLBG Oliveira, VLP Figueiredo

Serviço de Hematologia, Hospital do Servidor Público do Estado de São Paulo (HSPE), Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (IAMSPE), São Paulo, Brazil

Objective: To report four patients with Myelodysplastic Syndrome (MDS) who had improvements while on AZAVIT-ABC-DEF protocol [Azacytidine associated with Erythropoietin (EPO), Filgrastim (G-CSF) and high doses of vitamins B1, C and D], after signing the consent form. This protocol is registered in the Plataforma Brasil-CAAE: 53015421.0.0000.5463. **Methodology:** This descriptive study was made through data collection from HSPE's medical records. Case 1: 81-year-old (y.o.) male (M) diagnosed (dx) with MDS-IB2; IPSS-R 7. Complete Blood Count (CBC): Hb 7.3 g/dL, White blood count (WBC) 2090/mm³ ANC 794/mm³ platelets (Plt): 53000/mm³. Bone Marrow Aspirate (BMA): dysplasia with 11 % blasts. Flow Cytometry (FC): positive for D7, CD13, CD33, CD34, CD71, CD117, CD123, HLA-DR, MPO. FISH: Chromosome 8 trisomy. 47, XY +8[18]/ 46, XY [2]. He received 12 cycles of chemo. His last transfusion was 4 months (mo) after dx. Fourteen mo after dx, CBC: Hb 12.6, WBC 3010 (2/49/12/3/4) Pts 168000. He's been surviving for 14 months. Case 2: 69 y.o. M, diagnosed with MDS-IB2; IPSS-R4.5. CBC: Hb 10.9 g/dL, WBC 3890/mm³ ANC 1594/mm³ Plt 67000/mm³; BMA: dysplasia (11% blasts), FC: CD13, CD33, CD34, CD71, CD117. FISH: Normal. 46, XY. He received 8 cycles of Chemo and has no need for transfusion. 10 mo after dx, CBC: Hb 12.5 g/dL, WBC 2.840/mm³ Platelets 65000/mm³; He's been surviving for 10 months. Case 3: 73 y.o. M diagnosed with low blasts and ring sideroblasts MDS. IPSS-R: very low risk. He maintained low transfusion requirements while on EPO. 10 years after dx, CBC: Hb 7.2 g/dL, ANC 7978/mm³, Plt 49000/mm³ while on G-CSF and EPO, this time requiring packed red blood cell (pRBC) transfusions; Ferritin level: 2243 ng/mL. BMA: dysplasia (0.5% blasts) and 46% ringed sideroblasts. FISH: normal; 46, XY. His last pRBC transfusion was in Oct/22. In Aug/23, CBC: Hb 11 g/dL, ANC 5798/mm³, Plt 79,000/mm³; ferritin: 316. He's currently not on EPO or G-CSF. Survival so far: 11 years. Case 4: 70 y.o. M diagnosed with MDS-IB1. IPSS-R: very high risk. CBC: Hb 4.9 g/dL, WBC 900/mm³ (ANC 330) / Plt 11000/mm³. BMA: dysplasia (6.1% of blasts). FC: CD13, CD 33, CD 34, CD 38, CD 45, CD 117, CD 123, HLA-DR. FISH: normal; 46, XY, t(2;4)[7]/XY[14]. His initial transfusion needs were 2 pRBC/month and platelets transfusion once and while; Ferritin level: 952 ng/mL. He's been with no need for transfusion for 17 months. 28 mo after dx, CBD: Hb 7.1 g/dL, WBC 4310/mm³ ANC 2930/mm³, Plt 20,000/mm³; Survival so far: 28 months. **Discussion:** MDS is characterized by genetic, epigenetic and metabolic disturbances in hematopoietic cells causing them to increase their proliferation rate and apoptosis and to lose their ability to differentiate. Clonal expansion is influenced by bone marrow's microenvironment and patients may end up dying from the disease due to cytopenia related complications or due to progressive increase in blast counts. That protocol was well tolerated, conferring improvements in cellular aerobic metabolism thereby making possible hematopoietic cells to differentiate. **Conclusion:** Patients had improvements in their transfusion needs along with better quality of life. Once compared to the IPSS-R at diagnosis, there have been improvements in patients' overall survival,

even for high riskMDS. We believe such treatment may be beneficial for MDS and low-risk patients may have longer survival in association with less transfusion of blood components.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.286>

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE SÍNDROME POEMS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

FS Oliveira ^a, MDS Montenegro ^a, LER Chaer ^a, PHM Pereira ^a, PVP Santos ^a, GC Pereira ^b

^a Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil

^b Hospital Universitário de Brasília (HUB),

Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil

Introdução e objetivo: A síndrome POEMS é um processo para-neoplásico caracterizado por distúrbio clonal de células plasmáticas, neuropatia periférica e acometimento de múltiplos sistemas. A produção de citocinas pró-inflamatórias desempenha papel fundamental na patogênese da doença e o nível do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) é útil para o diagnóstico diferencial e avaliação da resposta ao tratamento. Trata-se de doença rara e frequentemente subdiagnosticada, haja vista sua apresentação clínica complexa e heterogênea. O objetivo deste trabalho é apresentar uma revisão de literatura sobre o diagnóstico diferencial da síndrome POEMS. **Materiais e métodos:** Buscas sistemáticas sobre o diagnóstico diferencial da síndrome POEMS na plataforma PubMed e Medline, com os seguintes descritores: ('poems syndrome'/exp OR 'poems syndrome') AND ('diagnosis'/exp OR diagnosis). Foram identificados 52 artigos. Após análise, apenas 10 foram selecionados conforme o objetivo deste estudo. **Resultados:** O diagnóstico diferencial da síndrome POEMS inclui outras etiologias de polirradiculoneuropatia inflamatória desmielinizante crônica (PIDC), outros distúrbios de células plasmáticas e a crioglobulinemia. Ao contrário da síndrome POEMS, pacientes com PIDC não apresentam VEGF elevado ou trombocitose e demonstram menor grau de perda axonal. No mieloma múltiplo, a polineuropatia é incomum e as lesões ósseas são difusas e com aspecto lítico, enquanto no POEMS as lesões são do tipo osteoescleróticas e tem distribuição focais. Pacientes com plasmocitoma solitário ou gamopatia monoclonal de significado indeterminado não apresentam manifestações clínicas sistêmicas. Pacientes portadores de linfoma linfoplasmacítico também possuem componente monoclonal sérico e podem, eventualmente, apresentar polineuropatia relacionada a anticorpos específicos contra a mielina. Entretanto, seu componente monoclonal é do tipo IgM, o que é incomum no POEMS (menos de 1% dos casos). Pacientes com amiloidose primária (AL) podem apresentar neuropatia periférica com padrão misto e componente axonal proeminente. Por fim, a crioglobulinemia mista tipo II está associada a doenças linfoproliferativas, infecções virais e outros processos inflamatórios crônicos. **Discussão:** A síndrome POEMS pode ser diferenciada de diversas outras condições por suas características particulares de polineuropatia desmielinizante e componente monoclonal sérico (cadeia leve lambda) associados a elevação de VEGF, lesões

osteoescleróticas, doença de Castleman, edema, trombocitose, alterações cutâneas, papiledema, organomegalia e endocrinopatia. Devendo-se suspeitar deste diagnóstico sempre que houver manifestações incluídas neste espectro cuja etiologia ainda não foi elucidada. **Conclusão:** A síndrome POEMS é diagnosticada com base na identificação de um conjunto específico de sintomas e seu diagnóstico diferencial está relacionado à exclusão de várias outras doenças. O diagnóstico precoce e tratamento imediato são capazes de mudar a história natural da doença e evitar sequelas permanentes. Nesse sentido, a compreensão dessa doença é relevante não somente para hematologistas, mas também para neurologistas, endocrinologistas e dermatologistas, que podem se deparar com esses sintomas pela primeira vez.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.287>

EFEITO DO EXERCÍCIO FÍSICO INTERMITENTE SOBRE O PERFIL LEUCOCITÁRIO EM HOMENS FÍSICAMENTE ATIVOS: UM ENSAIO CLÍNICO

FCM Theodoro ^a, PF Almeida-Neto ^a, RE Martins ^a, IAF Bahia ^a, RD Lima ^a, GHM Oliveira ^b, BGAT Cabral ^a, PMS Dantas ^a, MDGP Araújo ^b, GBC Junior ^c

^a Centro de Ciências da Saúde (CCS), Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Natal, RN, Brasil

^b Laboratório de Citometria de Fluxo, Hemocentro Dalton Cunha (HEMONORTE), Natal, RN, Brasil

^c Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas (DACT), Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Natal, RN, Brasil

Objetivo: O exercício físico intermitente (EFI) se caracteriza por diversos estímulos consecutivos de alta intensidade intercalados por um breve período de recuperação realizados em um curto espaço de tempo. Sabe-se, que quando realizado em alta intensidade o exercício físico contínuo aponta potencial imunossupressor, entretanto, ainda são necessárias mais informações a respeito do potencial imunossupressor do EFI de alta intensidade. O presente estudo teve por objetivo analisar o efeito do EFI sobre o perfil leucocitário de homens fisicamente ativos. **Métodos:** Ensaio clínico não randomizado, com amostra composta por 16 homens fisicamente ativos (Idade: 23.2 (2.9) anos, estatura_(cm): 175 (6,5), peso_(kg): 77.3 (18.9), IMC_(kg/m²): 25.9 (5.4)). Os procedimentos do presente estudo consistiram na realização de uma sessão de EFI que ocorreu em uma pista oficial de atletismo. A sessão de EFI, consistiu na realização de três séries (intercaladas por 5-min de repouso passivo) de seis sprints de 35-m (intercalados por 10-s de repouso passivo). Amostras sanguíneas foram coletadas nos momentos pré, imediatamente após, duas horas após e 24h após a sessão de EFI. Posteriormente, realizamos análises de leucograma nos diferentes momentos do presente estudo. **Resultados:** Em relação ao momento pré EFI, os níveis totais de leucócitos e de subpopulações leucocitárias (linfócitos, monócitos e granulócitos) aumentaram nos momentos imediatamente após ($p < 0.001$), duas horas após ($p = 0.002$) e

retornaram aos níveis basais no momento 24h após ($p=0.7$). **Conclusões:** Até duas horas após uma sessão de EFI de alta intensidade o perfil leucocitário de homens fisicamente ativo aponta potencial imunossupressor, retornando aos níveis basais 24h após.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.288>

USO DE ANTI-PD1 E ANTI-PDL1 NO TRATAMENTO DA MICOSE FUNGOIDE RECIDIVANTE OU REFRATÁRIA

CASA Dalva, JVA Duarte, ALS Oliveira, IR Cavalcante, VBG Praxedes, ALA Cunha, LVM Fernandes, NMP Lima, ABTMD Santos, FB Duarte

Faculdade CHRISTUS, Fortaleza, CE, Brasil

Introdução: Os linfomas cutâneos de células T (LCCT) são um grupo de linfomas não-Hodgkin (LNH) com tropismo sobretudo cutâneo, caracterizados por uma proliferação maligna principalmente de linfócitos T-CD4+. A micose fungoide (MF) é o subtipo mais comum de LCCT, e seu tratamento representa um desafio significativo devido a sua refratariedade. Atualmente, as opções terapêuticas incluem fototerapia, radioterapia local, interferon (INF)- α , retinoides, metotrexato, monoquimioterapia com doxorubicinalipossomal ou gemcitabina, ou uma combinação dos dois, uma vez que cada paciente, diante da estratificação de risco, terá uma abordagem individualizada. Nesse contexto, faz-se necessário citar a imunoterapia, que é uma opção terapêutica emergente em pacientes que sofrem com a refratariedade da doença, com destaque para as drogas anti-PD1 e anti-PDL1. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão de literatura, utilizando as bases SCIELO e PubMed com os descritores Anti-PD1e mycosisfungoides, com a análise de 7 artigos tendo comocritériosde inclusão trabalhos publicados a partir de 2014 e até 2021 em inglês e português. **Resultados e discussão:** A MF corresponde a 60% dos LCCT e a quase 50% de todos os linfomas cutâneos primários. Ela possui, em geral, caráter indolente, curso crônico com recidivas frequentes e difícil cura.Sua refratariedade e evolução para sítios extracutâneos, o que ocorre em 20 a 25% dos casos, modula o grau de agressividade da terapia e define se o manejo será cutâneo ou sistêmico. O PD1 (ProgrammedCell Death 1) é um receptor de superfície expresso em células T, B e apresentadoras de antígenos, e a expressão de seus ligantes, PDL1 e PDL2, tem sido frequentemente descrita em tumores sólidos agressivos. A superexpressão de PDL1 funciona como um importante mecanismo tumoral de escape imunológico, e os inibidores de PD1/PDL1 impedem o acoplamento entre ligante e receptor, permitindo que o sistema imune reconheça as células tumorais. Foram analisados 7 artigos referentes ao uso de anti-PD1 e anti-PDL1 na terapia oncológica e ao tratamento da MF refratária. Um ensaio clínico que avaliava a combinação de Brentuximabevedotina e Nivolumabe (anti-PD1) em pacientes com linfoma não-Hodgkin persistente ou recorrente demonstrou a remissão quase completa após alguns meses de terapia. Contudo, em um paciente com MF refratária, a terapêutica teve como resultado

adicional o surgimento de placas psoriasiformes, sugerindo, além da já conhecida relação entre psoríase e MF, uma associação entre o tratamento anti-PD1 e manifestação de psoríase, que advém da regulação positiva da ação Th1/Th17 causada pela inibição dos checkpoints imunológicos. Um estudo de fase 1 concluiu que o uso de Nivolumab está associado a um desfecho favorável em pacientes com tipos variados de LNH, mas ainda há carência de dados claros demonstrando os potenciais efeitos adversos e a real expressão de PD1, PDL1 e PDL2 em células T malignas e benignas em casos de LCCT. **Conclusão:** A imunoterapia contra a interação do PD-1 e seus ligantes demonstraram resposta antitumoral em vários estudos envolvendo neoplasias hematológicas, mas ainda são escassos os trabalhos envolvendo terapias para MF refratária. Mais estudos controlados são necessários para avaliar a eficácia da terapia anti-PD1/PDL1 na remissão da doença, bem como os possíveis efeitos adversos da terapêutica no contexto da MF.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.289>

MULTIPLE MYELOMA AND MYELOMATOUS ASCITES: A CASE REPORT

CM Freitas, RDA Conserva, ACP Silva, NN Kloster, JOR Cassiano, AG Speers, MM Garcia, ERM Neri, JG Bigonha, VLP Figueiredo

Serviço de Hematologia, Hospital do Servidor Público do Estado de São Paulo (HSPE), Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (IAMSPE), São Paulo, Brazil

Objective: To report the case of a patient diagnosed with Multiple Myeloma, with myelomatous ascites. **Methodology:** Assessment of patient's information kept on HSPE computer-based patient records. **Case report:** 53 year-old female, diagnosed with IgG/Kappa Multiple Myeloma (MM), diagnosed on 10/2018, with a clinical picture of medullary plasmacytosis, anemia, pathological fracture of the right femur and end stage renal disease in dialysis. She started treatment with only Bortezomib/Dexamethasone (VD) due to poor clinical condition. Cyclophosphamide was added (VCD) as soon as the patient's condition improved. She remained stable for 1 year and 4 months, after which time she developed plasmacytomas in the ribs and hip; Local radiotherapy and 8 cycles of VD were then prescribed (due to the lack of other available therapies at that time). Three months later (12/2022), she presented with increasing abdominal volume due to ascites. Diagnostic and therapeutic abdominal paracentesis was performed. The serum ascites albumin gradient (SAAG) was < 1.1 . Bacterial analysis of ascitic effusion samples (AES) was also negative. Cytology of the AES revealed some plasma cells. Immunofixation and Flow cytometry of AES came back positive for the lambda free light chain and for CD45/CD38/CD138/CD56/CD28/CD117 respectively, in addition to the presence of 0.16% of monoclonal plasma cell. AES cultures were negative. Daratumumab and Dexamethasone (Dd) were then prescribed, but no current improvement has been seen so far. New treatment

with Carfilzomib is now being considered. **Discussion:** Overall, extramedullary MM is seen in advanced and aggressive disease and occurs due to plasma cell infiltration into sites other than the bone marrow. Myelomatous ascites or pleural effusion is seen in less than 1% of cases and can be differentiated from infectious etiologies based on fluid cytology and predicts poor prognosis in relapsing/refractory MM. Its pathophysiology is not well understood. The diagnosis of plasmacytic effusion can be confirmed based on detection of atypical plasma cells on fluid cytological analysis derived via paracentesis supplemented by immunofixation of proteins and identification of cytoplasmic immunoglobulin, kappa, or lambda light chains, and high CD38 and/or CD138 expression on their immunophenotypic analysis. It's important to rule out other conditions that may present similar findings, such as renal insufficiency, heart failure, peritonitis and other possible causes. **Conclusion:** Relapsed/refractory MM can evolve to aggressive forms of infiltrative disease. Such cases are represented by dissemination of plasma cells to peritoneal and pleural cavities. When that occurs, it is usually related to advanced disease, when patients have already been exposed to several lines of chemotherapy, thereby reducing treatment success rates.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.290>

DIAGNÓSTICO DA LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA: O PAPEL DAS NOVAS TÉCNICAS DE BIOLOGIA MOLECULAR

MR Silva ^a, JO Martins ^{a,b}, A Kaliniczenko ^a, SHN Messias ^a, MC Patrão ^a, RSS Yamaguchi ^a, ATC Peres ^a

^a Universidade Paulista (UNIP), São Paulo, SP, Brasil

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

Introdução: A Leucemia Mieloide Crônica (LMC) é uma neoplasia mieloproliferativa caracterizada pela presença do cromossomo Philadelphia (Ph), resultante da translocação t(9;22)(q34;q11), que gera o gene de fusão BCR-ABL1. A biologia molecular desempenha um papel fundamental no diagnóstico e manejo da LMC, permitindo a detecção precoce, monitoramento da resposta ao tratamento e avaliação da progressão da doença. Novas metodologias na biologia molecular têm impulsionado a precisão e sensibilidade dos testes, aprimorando a capacidade de diagnóstico e acompanhamento dos pacientes. **Objetivos:** Este trabalho tem como objetivo revisar a literatura científica atual sobre as metodologias inovadoras na biologia molecular aplicadas ao diagnóstico e acompanhamento da LMC, abordando suas vantagens, limitações e relevância clínica. **Materiais e métodos:** Foi realizada uma revisão sistemática da literatura, incluindo artigos científicos, revisões e estudos clínicos relacionados ao tema. As bases de dados pesquisadas foram PubMed, Scopus e Web of Science. Os critérios de inclusão envolveram trabalhos publicados nos últimos 5 anos e que apresentassem metodologias novas ou aprimoradas na biologia molecular da LMC.

Discussão: Dentre as metodologias mais promissoras, destaca-se a técnica de PCR digital, que permite a quantificação absoluta de moléculas de RNA BCR-ABL1 em tempo real, com alta sensibilidade e precisão. Essa abordagem supera as limitações da PCR quantitativa convencional, especialmente em pacientes com baixa carga molecular residual. Além disso, a sequenciamento de nova geração (NGS) emergiu como uma ferramenta poderosa para a detecção de mutações no gene BCR-ABL1 e em outros genes relevantes da LMC. Essa abordagem abrange múltiplos genes simultaneamente, oferecendo uma visão mais abrangente da heterogeneidade genética e potenciais fatores de resistência terapêutica. Outra metodologia inovadora é a análise de microRNAs, pequenos RNAs não codificantes que regulam a expressão gênica. Estudos têm demonstrado que a expressão diferencial de microRNAs pode ser associada à progressão da LMC e, potencialmente, servir como biomarcadores prognósticos e terapêuticos. **Conclusão:** As novas metodologias na biologia molecular têm revolucionado o diagnóstico e manejo da LMC. O PCR digital, NGS e análise de microRNAs representam abordagens promissoras, oferecendo maior sensibilidade, precisão e abrangência no estudo molecular da LMC. Essas técnicas têm o potencial de proporcionar informações clínicas mais detalhadas, permitindo uma abordagem personalizada no tratamento, identificando resistência terapêutica e melhorando os resultados clínicos para os pacientes. O contínuo avanço da biologia molecular reforça seu papel fundamental no cuidado dos pacientes com LMC e abre perspectivas para futuros estudos e terapias inovadoras.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.291>

ANÁLISE DA INFLUÊNCIA DE INTERLEUCINA-2 NA PRODUÇÃO DE PROTEÍNAS CITOLÍTICAS EM LINFÓCITOS CITOTÓXICOS

MBC Mascarenhas, LR Soares, ACDM Carneiro, SCSV Tanaka, HM Souza, FB Vito

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

Objetivo: Avaliar a influência da interleucina-2 (IL-2) na produção de proteínas citolíticas nos diferentes subtipos de linfócitos citotóxicos. Buscou-se avaliar células T CD8 *high*, eficientes em eliminar células infectadas ou tumorais, T CD8 *low*, com diferentes estados de exaustão, apresentando menor eficiência em sua resposta e células *Natural Killers* (NK) e células T *Natural Killers* (NKT). **Materiais e métodos:** Trata-se de um estudo transversal, de caráter biológico e experimental. Foram analisadas células mononucleares do sangue periférico (PBMC) de oito indivíduos saudáveis com idade entre 22 e 41 anos. As células foram obtidas por separação em gradiente de densidade e tratadas ou não com 300U de IL-2 recombinante e mantidas em cultura por 24 horas em meio RPMI suplementado com 10% de soro fetal bovino em incubadora de CO₂ a 37°C. Todos os tratamentos foram realizados em triplicatas. Linfócitos T CD8 foram identificados com anticorpos anti-CD3 e anti-CD8. Dentre estes, separamos subtipos *high* e *low*, de acordo com a maior ou menor expressão de

CD8. Células NK foram identificadas com anti-CD56 e marcação negativa para anti-CD3, enquanto células NKT foram caracterizadas com marcação CD56+CD3+. A quantificação das proteínas citolíticas foi realizada com a marcação com anticorpos anti-granzima B, anti-perforina clone BD48 (forma inativa da proteína) e anti-perforina clone DG9 (forma ativada). Foram analisadas 30.000 células em citômetro de fluxo FACSCanto II, com análise no software Diva 6.0 (Becton Dickinson). **Resultados:** Houve um aumento significativo de células NK que expressavam perforina tanto em sua forma ativada quanto inativa, bem como granzima B ($p=0,0xx$, $p=0,0aa$ e $p=0,0bb$, respectivamente). Em relação às células T CD8 *high* e *low* e células NKT, foi possível observar um aumento significativo de perforina em sua forma inativa ($p=0,0aaa$ e $p=0,0bb$, respectivamente) e somente em linfócitos T CD8 *low* a produção de granzima B aumentou com o tratamento ($p=0,0aa$). Ademais, não foi observada diferença significativa de expressão de perforina em sua forma ativada em linfócitos T CD8 *high*, T CD8 *low* e em células NKT. O mesmo ocorreu com a expressão de granzima B em células CD8 *high* e NKT. **Discussão:** Já é comprovado que a IL-2 desempenha um papel crítico na ativação, proliferação e função das NK, bem como estimula a produção de proteínas citotóxicas, como perforinas e granzimas, induzindo-as à morte das células alvo. Essa citocina também é crítica na regulação e amplificação da resposta imune mediada por linfócitos T após ativação do receptor de células T (TCR). Contudo, neste estudo, observou-se que não exerce um papel tão importante na expressão de perforina em sua forma ativada em células que apresentam TCR (T CD8 e NKT). **Conclusão:** A IL-2 estimula consideravelmente a produção de proteínas citolíticas em células NK enquanto aparentemente não influencia a expressão de perforina em sua forma ativada em T CD8 e NKT. No entanto, esta interleucina ainda é capaz de estimular a produção de perforina em sua forma inativa nestas células.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.292>

O DESAFIO DO DIAGNÓSTICO DA DOENÇA RELACIONADA À IGG4: UM RELATO DE CASO

IA Praxedes^a, CO Nascimento^a, IC Scharff^b,
AC Garcia^a, PB Assis^a, LN Oliveira^a,
AN Oliveira^b, JMV Barros^a, EM Patricio^a,
NF Gomes^a

^a Centro Universitário Maurício de Nassau
(UNINASSAU), Cacoal, RO, Brasil

^b Hospital Regional de Cacoal (HRC), Cacoal, RO,
Brasil

Objetivo: A doença relacionada a igG4 (DRIgG4) é uma doença incomum, que se manifesta com sintomas inespecíficos. O seu diagnóstico é baseado em achados clínicos, radiológicos e patológicos. Dada a dificuldade diagnóstica desta doença, relatamos um caso, destacando a forma de apresentação e

sua semelhança com a Doença de Castleman. **Relato de caso:** Paciente, masculino, procedente de Pimenta Bueno-RO, 42 anos, sem comorbidades prévias. Deu entrada ao hospital com febre, perda de peso, linfonodomegalia em tórax e abdome com evolução há cerca de 30 dias. Aos exames laboratoriais apresentou aumento de das enzimas canaliculares e leucocitose com desvio à esquerda, não houve aumento de provas inflamatórias ou alteração da série vermelha. Foram realizadas pesquisas de autoanticorpos, positivando apenas Fator Reumatoide. Sorologias para HIV, toxoplasmose, e hepatites foram negativas. Dosagens IgG para CMV e EBV foram positivas. Aos exames de imagem de tórax, verificou-se enfisema subcutâneo, áreas de atelectasia, moderado derrame pleural à direita, pequeno derrame pericárdico, serosites pleurais e pericárdicas. A única alteração tomográfica abdominal encontrada foi hepática, com infiltração difusa, heterogênea de aspecto inespecífico. Diante desse quadro de febre sem sinais localizatórios, a principal hipótese diagnóstica se tornou linfoma, seguida de amiloidose. Foi iniciada antibioticoterapia empírica com cefalosporina de terceira geração sem resposta, realização de toracocentese e biópsia de linfonodo. Após 2 meses de evolução do quadro, o resultado da imuno histoquímica de linfonodo apresentou: Doença de IgG4. Hiperplasia linfóide reacional exuberante, associado a alterações castleman-like com padrão hialino e aumento do contingente de plasmócitos de subclasse IgG4, com contagem média inferior a 50 plasmócitos IgG4 / CG4, entretanto alguns focos de adensamento, onde são observados cerca de 70 plasmócitos IgG4/ CG4. A dosagem sérica de IgG4 foi de 2330 mg/dL. Foi iniciado corticoterapia com prednisona 40 mg, apresentando boa resposta, com diminuição de IgG4 até normalização após 8 semanas de tratamento, com desmame lento em 2 meses. **Discussão:** A DRIgG4 é uma condição imunomediada rara, caracterizada pela presença de lesões fibroinflamatórias que podem acometer praticamente qualquer órgão ou tecido, levando a sintomas inespecíficos, clínica diversa, febre sem sinais localizatórios e manifestações em sistema linfático, região pulmonar, cardíaca, hepática e bioquímicas. Os glicocorticoides continuam sendo o manejo inicial mais eficaz para essa condição. Assim como no caso descrito, o diagnóstico se torna difícil pela apresentação de diversos sintomas inespecíficos, nos conduzindo primeiramente a neoplasias e infecções. Após o resultado da imuno histoquímica, houve a necessidade de realizarmos um diagnóstico diferencial entre Doença de Castleman vs. DRIgG4. Entretanto, a boa resposta à baixas doses de corticoterapia, com melhora clínica, laboratorial e radiológica, assim como o posterior acompanhamento hematológico do paciente, nos confirma o diagnóstico. **Conclusão:** A DRIgG4 é um desafio devido seu caráter multiforme e sua apresentação clínica variável, dificultando o reconhecimento da doença. Dessa forma, é imprescindível sua inclusão em diagnósticos diferenciais em condições fibro inflamatórias, quando os sinais e sintomas estão presentes em múltiplos órgãos.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.293>

SEVERE AND TRANSIENT EOSINOPHILIA RELATED TO COVID-19 INFECTION IN AN INFANT

MB Teixeira, JPC Araújo, LR Oliveira,
PCB Valize, FC Batista, TL Pereira, SS Assunção,
RM Etchebehere, ACO Meneses

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

Objectives: To present a rare case of massive and transient eosinophilia during COVID-19 infection in an infant and a brief review of literature data. **Materials and methods:** Review of medical records of clinical data and laboratory information related to the case presented. **Results:** A female infant, 14 months old, was referred due to suspected acute myeloid leukemia (AML) based on leukocytosis ($71,530/\text{mm}^3$) and severe eosinophilia ($46,494/\text{mm}^3$). The patient was admitted due to persistent lethargy, irritability, and fever that had started two weeks prior to admission. COVID-19 infection was confirmed through a rapid antigen test performed 12 days earlier. The patient was stable with no evidence of respiratory infection. Laboratory tests showed leukocytosis with severe eosinophilia ($55,035/\text{mm}^3$). Serial stool samples tested negative for eggs, cysts, and larvae. Stool culture did not reveal growth of enteropathogenic bacteria. Blood cultures for bacteria and fungi did not show growth of infectious agents. Infections caused by human immunodeficiency virus, hepatitis B and C viruses, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, rubella virus, and toxoplasmosis were excluded. Chest and abdominal computed tomography scans were normal. Empirical treatment with ceftriaxone, clarithromycin, mebendazole, and metronidazole was administered, but there was no reduction in eosinophil count. Bone marrow (BM) aspirate and biopsy were performed, revealing hypercellular BM with marked eosinophil infiltration and no excess of blasts or mast cells. Flow cytometry immunophenotyping of the BM did not show excess blasts (0.4 %) and confirmed massive (55.4 %) eosinophil infiltration CD13+, CD11b+, CD33+, CD2-, CD25-, CD34-. Hematological karyotype analysis was normal. Molecular studies using real-time polymerase chain reaction to investigate the V617F mutation in the JAK-2 gene, BCR-ABL p190 and p210 rearrangements, and FIP1L1-PDGFRa rearrangement were negative. The patient gradually improved in the following days, with a gradual reduction and normalization of the absolute eosinophil count (AEC), and was discharged after 13 days of hospitalization. Considering the absence of a specific test to confirm the hypotheses, by exclusion, the hypothesis of severe eosinophilia related to COVID-19 infection was considered, with no evidence of persistent organ damage or hypereosinophilic syndrome (HES). The patient remains asymptomatic and without abnormalities in follow-up laboratory tests. **Discussion:** The management of a patient with eosinophilia requires the identification of causes such as infections (predominantly parasitic), atopy, medication exposure, autoimmune diseases, and cancers (chronic myeloproliferative disorders, chronic eosinophilic leukemia, AML, and lymphomas). However, the association of severe eosinophilia with viral infections, especially COVID-19 infection, is uncommon. Rare case reports describe an increase in AEC in patients

with HES and COVID-19 infection or a decrease in AEC during the convalescence of the infection. **Conclusions:** Efforts should be made to better characterize the described association, including a more detailed understanding of the occurrence of eosinophilia during COVID-19 infection and its physiopathology and clinical significance.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.294>

UM CASO DE DOENÇA DE KIKUCHI-FUJIMOTO EM GESTANTE

LCM Faial

Faculdade Metropolitana São Carlos (FAMESC),
Bom Jesus do Itabapoana, RJ, Brasil

Objetivo: Relatar um caso de doença de Kikuchi-Fujimoto em gestante. O estudo justifica-se pela raridade da doença e por representar um importante diagnóstico diferencial com doenças linfoproliferativas. **Material e Método:** Os dados foram extraídos do prontuário da paciente e documentação fotográfica do laudo histopatológico da enfermidade. **Resultados:** RDR, 30 anos, cabelereira e taxista, natural de Itaperuna, reside em Boa Ventura, distrito de Itaperuna. Relata aparecimento de linfonodomegalia cervical direita em dezembro de 2018. Dois meses após, foi diagnosticada com gestação gemelar. Devido ao aumento progressivo da massa linfonodal associada a febre e sudorese noturna, em uso de anti-térmico, foi realizado a biópsia da lesão em fevereiro de 2019. Após o procedimento, a paciente desferveceu, cessou a sudorese noturna e involuiu o tamanho linfonodal espontaneamente. O diagnóstico histopatológico da lesão foi sugestivo de linfadenite necrozante não supurativa, doença de Kikuchi-Fujimoto e linfadenite lúpica. Os marcadores lúpicos encontravam-se negativos. A paciente evoluiu com regressão da massa linfonodal, parto cesariana gemelar na trigésima sexta semana gestacional. Em consulta de seguimento anual, a paciente encontrava-se assintomática, com involução dos sinais e sintomas sistêmicos associados a marcadores lúpicos negativos. **Discussão:** A doença de Kikuchi-Fujimoto (DKF) também nomeada como linfadenite histiocítica necrotizante é uma enfermidade rara, benigna e auto-limitada, acomete predominantemente em mulheres com menor de 40 anos, conforme o caso acima descrito. Caracteriza-se por uma linfadenopatia dolorosa predominantemente em região cervical e supraclavicular, associada a febre e leucopenia. De etiologia desconhecida, considera-se haver uma resposta hiperimune ou auto-imune a diversos agentes antígenicos como o vírus da imunodeficiência humana (HIV), herpesvírus tipo 6 e 8, vírus Epstein Barr, Yersinia, Toxoplasmose. O diagnóstico é realizado pela biópsia do linfonodo revelando a linfadenite histiocítica necrotizante, conforme foi demonstrado no presente caso. O exame faz-se necessário para realizar o diagnóstico diferencial com doenças linfoproliferativas, infecciosas, auto-imunes e hematofagocíticas. A doença pode preceder e/ou cursar com o diagnóstico de doença auto-imune, como tireoidite, polimiosite, hepatite auto-imune, esclerodermia, doença de Still, doença mista do tecido conjuntivo, principalmente o lúpus eritematoso sistêmico (LES).

A literatura relata a DKF ocorre em 3 a 14% da população com LES, o que contrasta com o presente caso. A doença apresenta um curso autolimitado, com bom desfecho, regredindo em média seis meses após seu reconhecimento e não há um protocolo terapêutico definido, geralmente entra em remissão com uso de analgésicos e antiinflamatórios, em conformidade com o caso descrito. A gestação não alterou o curso clínico da doença, também não documentado pela literatura. **Conclusão:** Trata-se de um caso de doença de Kikuchi-Fujimoto. O reconhecimento dessa ocorrência incomum auxilia o diagnóstico diferencial preciso com doenças auto-imunes, linfoproliferativa, hematofagocítica e infecciosa que apresentam abordagens terapêuticas distintas, e assim corrobora para minimizar as possíveis comorbidades subjacentes e fortalecer um promissor prognóstico.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.295>

AVANÇOS NO DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA SÍNDROME DE CROW-FUKASE: UMA REVISÃO DA LITERATURA

JVM Cunha, RT Queiroz, TF Dios, GH Fernandes, GTM Morais

Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil

Introdução/Objetivos: Este trabalho visa estudar os parâmetros atuais de diagnóstico e tratamento para a síndrome de POEMS (Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal gammopathy, Skin changes), uma doença plasmocítica monoclonal rara, marcada por polineuropatia e outras alterações, também conhecida como síndrome de Crow-Fukase ou de Takatsuki. **Material e métodos:** Realizada revisão da literatura nas bases de dados PubMed, Google Scholar, Scientific Electronic Library Online (SCiELO) e Embase, utilizando os descritores: “POEMS syndrome”, “Crow-Fukase syndrome”, “Takatsuki syndrome”, “diagnosis” e “treatment”. Selecionados artigos na língua inglesa. **Resultados:** O diagnóstico clínico-laboratorial parte de dois critérios obrigatórios (gamopatia monoclonal e polineuropatia) acompanhados de um critério maior e um menor, sendo também encontrados lesões ósseas osteoescleróticas, doença de Castleman (hiperplasia angiofolicular linfoide), níveis aumentados de fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) sérico, edema, papiledema, doença renal, pulmonar e tromboembólica. O tratamento é clone ou sintoma-alvo. A terapia clone-alvo depende se a apresentação da doença é local ou sistêmica. Quando local, a radioterapia (RT) associada à quimioterapia e aos corticosteroides são a primeira linha de tratamento, enquanto na sistêmica prevalece a quimioterapia e o transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas (ASCT), com indução pré-ASCT via lenalidomida e dexametasona evitando melfalano durante a indução devido ao efeito mielossupressor. Além, na apresentação sistêmica, lenalidomida + dexametasona são usadas em pacientes com neuropatia basal, melhorando também a sobrecarga de fluidos e a organomegalia, com menor toxicidade associada. Combinação melfalano e dexametasona bastante positiva, enquanto Bortezomibe e inibidores de VEGF devam ser

evitados. O tratamento sintoma-alvo é amplo, com terapia ocupacional, neuroreabilitação e drogas analgésicas usados para neuropatia sensorio-motora. Para alívio na sobrecarga de fluido extravascular, é usada ciclofosfamida, bortezomibe e dexametasona combinados. Endocrinopatia corrigida com reposição hormonal a curto prazo. Avaliação multissistêmica do tratamento ocorre por meio de 5 frentes de melhora: hematológica, dos níveis de VEGF, clínica, neurológica e radiológica. A dosagem de proteína M, que verifica a melhora hematológica, e a dosagem de VEGF são os principais exames laboratoriais solicitados para verificar a evolução do quadro, sendo repetidos de forma periódica a partir do início do tratamento, acompanhados de avaliação neurológica objetiva por questionários, como o Rasch-built overall disability scale para POEMS (POEMS-RODS). Além disso, avaliação clínica geral e análise radiológica são fundamentais para mensurar o progresso terapêutico. **Discussão:** A síndrome de POEMS possui amplo espectro de sintomas e necessita de diagnóstico diferencial preciso e precoce, devido a possibilidade de tratamentos errôneos levarem a prognósticos ruins e sequelas multissistêmicas graves. Ademais, o tratamento também envolve um algoritmo complexo o qual depende de dois fatores, alvo e forma de apresentação, cujo progresso pode ser avaliado precisamente mediante diversas análises. **Conclusão:** A síndrome de POEMS é uma doença rara, o que dificulta o seu diagnóstico frente a diagnósticos diferenciais, exigindo conhecimento adequado por parte do médico, e guiando o melhor tratamento e prognóstico possíveis.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.296>

LINFOHISTIOCITOSE HEMOFAGOCÍTICA DESENCADEADA POR EPSTEIN-BARR EM PACIENTE HIV POSITIVO: RELATO DE CASO

ACS Santos, SSS Araújo, MGM Freitas, LB Anastácio

Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, MG, Brasil

Introdução: A Linfocitose hemofagocítica (LHH) é uma grave hiperinflamação devido à ativação excessiva de macrófagos e linfócitos T, levando a pancitopenia, coagulopatia e falência orgânica. Pode ser primária ou secundária a infecções, neoplasias e doenças autoimunes. O vírus Epstein-Barr (EBV) especialmente em pacientes HIV positivos, é um gatilho relevante. O diagnóstico e tratamento precoces, baseados em critérios clínicos, laboratoriais e histopatológicos, envolvem terapia imunossupressora, suporte transfusional e terapia celular. **Objetivo e método:** Relatamos um caso de LHH em paciente HIV positivo, desencadeado por EBV, discutindo desafios diagnósticos e terapêuticos. A análise se baseou em prontuário hospitalar. **Caso clínico:** Trata-se de paciente de 71 anos, portador do vírus HIV, que manifestou sintomas de febre e adinamia aproximadamente dois meses após realizar a transição do tratamento antirretroviral, passando de zidovudina + lamivudina + dolutegravir para ritonavir + dolutegravir + darunavir, devido à agravante condição renal. O paciente foi hospitalizado após apresentar pancitopenia e a seguir encaminhado ao serviço de hematologia. O

resultado positivo do teste PCR para o vírus Epstein-Barr foi observado. Com base no score H, que atingiu valor de 80, foi identificada significativa probabilidade de ocorrência da LHH. O protocolo de tratamento do HLH 94 foi adotado, incluindo o uso de dexametasona. Inicialmente, ocorreu melhora sintomática, porém, após um período de três semanas, o paciente apresentou acentuada queda plaquetária e notável redução nos níveis de fibrinogênio, o que levou ao aumento da dosagem de dexametasona e introdução de imunoglobulina. Diante da persistência dos sinais inflamatórios, etoposídeo foi incorporado ao tratamento. Durante a evolução do caso, foi diagnosticada a presença de trombose venosa profunda no membro inferior esquerdo do paciente. Devido à gravidade da plaquetopenia, o uso de anticoagulantes foi contraindicado. A situação clínica do paciente agravou-se, culminando em insuficiência respiratória aguda e, lamentavelmente, resultando em óbito. **Discussão:** O caso destaca a gravidade da Linfocitose Hemofagocítica em pacientes com HIV, desencadeada pelo EBV. É uma urgência hematológica que exige abordagem multidisciplinar. A relação relevante entre HIV e LHH decorre da confusão sintomática com outras condições, imitação de infecções/linfomas, favorecimento da LHH pelo HIV devido à imunossupressão e ativação imunológica crônica. A síndrome agrava o prognóstico em pacientes com HIV. O tratamento é desafiador, abrangendo controle do HIV, agentes infecciosos, terapia imunossupressora e suporte clínico. Este caso envolve particularidades como idade avançada, troca recente de antirretrovirais, TVP e resistência ao tratamento. Apresenta semelhanças com casos literários: febre persistente, pancitopenia, enzimas hepáticas elevadas, PCR EBV positivo e score H diagnóstico. Isso destaca a importância da suspeição clínica elevada para LHH em pacientes com HIV, considerando interações complexas. **Conclusão:** O caso evidencia a gravidade da LHH em pacientes HIV positivos, desencadeada pelo EBV que requer suspeita cuidadosa e abordagem multidisciplinar. A detecção precoce e tratamento agressivo são vitais para reduzir a mortalidade relacionada à LHH em pacientes com HIV. Em casos refratários ou recorrentes, o transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) pode ser uma opção terapêutica a considerar.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.297>

DOENÇA DE ERDHEIM-CHESTER: UM RELATO DE DOIS CASOS EM HOSPITAIS UNIVERSITÁRIOS DO RIO DE JANEIRO

TS Lichotti^a, KG Frigotto^a, GLV Moraes^a, TPDF Nascimento^a, MGF Avila^a, MN Ferreira^a, JARE Silva^b, MC Magalhães^a, KPU Turon^b, VRGA Valviesse^{a,b}

^a Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^b Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: A doença de Erdheim-Chester (DEC) é uma histiocitose rara e não hereditária, caracterizada pela ausência de

marcadores de células de Langerhans, CD1a e grânulos de Birbeck nos seus histiócitos. Segundo a literatura, a DEC é mais prevalente em homens adultos, com idade média de 55 anos. Seus sintomas mais comuns são: dor óssea, diabetes insipidus, e alterações no sistema nervoso, cardiovascular e pulmonar. Seu diagnóstico baseia-se em achados radiológicos e anatomopatológicos. Pela raridade da doença, sua epidemiologia e o tratamento ainda são questões interrogadas na prática médica. Neste estudo, objetiva-se relatar dois casos desta condição rara. **Apresentação do caso:** O primeiro caso consistiu em paciente de 54 anos, sexo feminino, com acometimento do sistema nervoso central, cardiovascular e renal. Foi iniciada corticoterapia para melhora de sintomas neurológicos e solicitada a pesquisa da mutação BRAFV600E na biópsia da lesão renal e novos exames laboratoriais, para avaliar o início do tratamento com vemurafenib ou interferon alfa (IFN-). A paciente evoluiu a óbito por sepse de foco abdominal. O segundo caso consistiu em paciente de 80 anos, sexo masculino, com acometimento pulmonar e rash cutâneo no tronco, cuja biópsia revelou histiocitose de células de Langerhans. Também foi submetido a biópsia por broncoscopia de lesões pulmonares e os laudos de imunohistoquímica e anatomopatológico evidenciaram componente histiocítico CD68 e CD163 positivos e CD1a e CD207 negativos, sendo o aspecto morfológico sugestivo de DEC. No pós-operatório, o paciente apresentou infecção de provável foco pulmonar e faleceu. **Discussão:** Uma limitação deste estudo é que devido à morte precoce dos dois pacientes, não foi possível analisar as terapias oferecidas. Observou-se uma grande dificuldade diagnóstica em ambos os casos, parte explicada pela raridade da doença e a condição multissistêmica e inflamatória. São necessários exames de difícil acesso, principalmente na saúde pública, o que limita a descoberta da condição em fases iniciais e melhor prognóstico. **Conclusão:** Foram descritos dois casos de uma condição que possui menos de 100 casos relatados na literatura. São necessários mais estudos sobre a doença, pois devido à raridade da condição e aos poucos casos relatados, a epidemiologia da doença e seu tratamento ainda não são completamente esclarecidos.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.298>

NEUTROPENIA CRÔNICA ASSOCIADA AO FENÓTIPO FY (AB-) EM ADULTO - UM RELATO DE CASO

GL Costa, MEB Abreu, LF Becker, G Campos, B Veroneze

Hospital Erasto Gaertner (HEG), Curitiba, PR, Brasil

Introdução: Contagens de neutrófilos abaixo de $1,5 \times 10^9/L$ são consideradas inadequadas em pessoas de todos os grupos étnicos com mais de 1 ano de idade, ocasionalmente sem evidência de aumento da suscetibilidade a infecções ou qualquer outro efeito adverso. No entanto, aproximadamente 25% a 50% das pessoas de ascendência africana e alguns grupos étnicos do Oriente Médio apresentarão neutropenia étnica benigna, com contagens abaixo do limite citado. É bem conhecido que a população africana exibe o polimorfismo FY*B

(-67T>C) na região promotora eritróide GATA-box do gene da quimiocina receptora de antígeno Duffy (DARC), que impede a expressão do alelo FY*B nas hemácias. Este é o principal fator que levam as pessoas afrodescendentes a apresentarem o fenótipo Fy(a-b-). **Relato de caso:** Paciente feminina, 23 anos, branca, previamente hígida, fazia uso apenas de ansiolítico (fluoxetina). Procurou assistência por astenia há 01 ano, com neutropenia $< 1,5 \times 10^9/L$ nos exames laboratoriais desde março de 2022, sem anemia ou plaquetopenia, porém associado a episódios isolados de febre sem outros comemorativos, sem horários específicos e sem intervalos específicos. Nega perda de peso ou sudorese noturna. Função tireoideana normal e painel de provas auto-ímmunes negativo. Biópsia de medula óssea normal, incluindo imunofenotipagem e citogenética com cariótipo 46,XX. Apresentava lesão heterogênea, ovalada, de até 2,8cm, em tela subcutânea região perineal esquerda, para vulvar, sendo realizada biópsia incisional, com imunofenotipagem sem evidência de células clonais e anatomo-patológico e imunohistoquímica concluindo apenas proliferação linfóide reacional. Optado pela fenotipagem do sistema Duffy, resultando como Duffy-null Fy(a-b-). **Conclusão:** o fenótipo Fy(a-b-) tem grande impacto na prática clínica e pode representar um marcador pouco invasivo e de baixo custo quando comparado a outros métodos investigativos, bem como eficaz para neutropenia benigna. Estes pacientes são extensamente investigados, principalmente se não possuem alguma raça auto-declarada como de maior prevalência para o genótipo Duffy-null, já que a ausência da expressão de antígenos Duffy na membrana eritroide, que são destruidores de interleucinas, pode afetar a marginação de neutrófilos.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.299>

O USO DE CITARABINA NO TRATAMENTO DE HISTIOCILOSE DE CÉLULAS DE LANGERHANS COM ACOMETIMENTO DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL E DIABETES INSIPIDUS CENTRAL: RELATO DE CASO

IDM Gonçalves^a, GO Borges^a, RMS Soares^b,
CC Sartorio^b, FS Oliveira^a, LER Chaer^a,
MDS Montenegro^a, FSB Ferreira^b, FD Xavier^b

^a Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil

^b Hospital DF Star, Brasília, DF, Brasil

Objetivo: Relatar caso de resposta parcial a tratamento com citarabina em paciente com histiocitose de células de Langerhans (HCL), com acometimento do sistema nervoso central e diabetes insipidus. **Material e métodos:** Revisão de prontuário de paciente e revisão da literatura nas bases de dados PubMed, GoogleScholar, Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Embase, utilizando os descritores: “Langerhans cell histiocytosis”, “cytarabine”, “myeloid neoplasia”. Selecionados artigos na língua inglesa. **Resultados:** Paciente masculino, 28 anos, apresentou quadro de lesões cutâneas em couro cabeludo, cefaleia além de poliúria e polidipsia em maio de 2022, sem sintomas B, foi avaliado por endocrinologista e foi diagnosticado com Diabetes Insipidus Central (DI) - tratada com desmopressina.

Ressonância Nuclear Magnética (RNM) de Crânio que evidenciou lesão em sela turca sugestivas de histiocitose. Foi avaliado também por dermatologista que confirmou diagnóstico de Histiocitose de Células de Langerhans em biópsia realizada em couro cabeludo. Exames de estadiamento como Tomografia Computadorizada de Tórax com achado de múltiplos cistos pulmonares confirmou o acometimento multissistêmico da doença e foi encaminhado para seguimento com Hematologia. Não foi detectada mutação V600E no gene BRAF. Assim, foi iniciado tratamento com Citarabina 150 mg/m² por 5 dias a cada 28 dias por inicialmente 12 ciclos. Atualmente já foi submetido a 7 ciclos - reavaliação ínterim pós C4 apresentando resposta parcial - houve melhora das lesões cutâneas e redução dos cistos pulmonares. Como intercorrências relacionadas ao tratamento, apresentou hiperemia ocular relacionada à citarabina, melhorado com uso de colírio lubrificante. **Discussão:** A Citarabina foi escolhida como terapia para a HCL do paciente pelo fato da quimioterapia padrão (Vimblastina, Prednisona e Mercaptopurina) não possuir alta eficácia em doenças de alto risco. Além disso, a citarabina mostrou, em estudos retrospectivos, ser mais eficaz e menos tóxica em adultos quando comparada à Vimblastina e Prednisona. Tal medicamento também já foi utilizado com sucesso em casos de HCL “de novo”, levando a remissões clínicas significativas. Sua toxicidade principal é relacionada à neutropenia, com poucas complicações graves. É importante ressaltar que pacientes com lesões em sistema nervoso central (SNC) ou lesões de risco para SNC podem ser tratados com doses altas de citarabina para melhor controle da doença. A associação entre HCL, acometimento do SNC e do eixo hipotálamo-pituitário-adrenal é conhecida, e apresenta como manifestação mais comum a diabetes insipidus central, afetando cerca de 20% dos pacientes. Neste caso, o tratamento com citarabina proporcionou uma resposta parcial com melhora dos sintomas cutâneos e pulmonares, além da diabetes insipidus central. **Conclusão:** Este relato de caso demonstra a complexidade da Histiocitose de Células de Langerhans, mostrando a importância da interação entre hematologistas, endocrinologistas e demais especialidades no diagnóstico e manejo desta doença. A citarabina mostrou ser uma opção terapêutica eficaz e com menor toxicidade com relação a outros quimioterápicos. Estudos adicionais são necessários para aprimorar o tratamento desta rara doença e proporcionar resultados ainda melhores aos pacientes.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.300>

NEW DRUGS FOR EMERGING ANTIMICROBIAL RESISTANCE: SUSCEPTIBILITY PERFORMANCE OF CEFTAZIDIME-AVIBACTAM AND CEFTOLOZANE-TAZOBACTAM IN GRAM-NEGATIVE STRAINS FROM HEMATOLOGICAL PATIENTS

M Garnica^{a,b}, VO Costa^a, WF Costa^a,
ALP Ferreira^c, GF Carmo^c, J Ramos^{b,c}, L Boff^a,
A Maiolino^a, RC Picão^a

^a Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, Brazil

^b Complexo Hospitalar de Niterói (CHN-DASA),
Niterói, Brazil

^c Diagnósticos da América S.A. (DASA), Brazil

Background: Bacterial resistance is a challenging public health problem. Immunocompromised patients, as those receiving therapy for hematological diseases, face increases in morbidity and mortality when an infection due to multi-drug resistant (MDR) agents occurs. Only some new antibiotics are available in a scenario where new resistance mechanisms displace usual antimicrobial classes in treating infections. Ceftazidime-avibactam (CAZ-AVI) and ceftolozane-tazobactam (C/T) are cephalosporins associated with beta-lactamase inhibitors, so new options for therapy. CAZ-AVI has activity against Enterobacterales and *Pseudomonas aeruginosa*, including producing Class A carbapenemases, ESBL and AmpC, representing an option when alternatives for using beta-lactams cease, mainly in cases with carbapenemases production (*kpc*). C/T is considered the first-choice therapy for MDR *P. aeruginosa*, but it is also an alternative for ESBL producers if C/T susceptibility is documented. This study aims to describe the susceptibility for CAZ-AVI and C/T in Gram-Negative bacteria isolated from patients admitted to a hematological and Stem Cell Transplant Unit and compare these rates with other units from the same hospital. **Methods:** All samples were obtained between August/2019 and December/2022. We included only strains from clinical specimens and excluded all MDR surveillance cultures. In this Hospital, CAZ-AVI and C/T are part of the therapeutic portfolio for MDR infections, following restrictive stewardship protocols. Microbiological data compiled 1,760 strains isolated in the period, including 74 strains from the Hematological and Transplant Unit (UTX). The strains were identified by MALDI-TOF mass spectrometry, tested for antimicrobial susceptibility by VITEK, and classified according to the susceptibility profile according to BrCAST (2019 to 2022). **Results:** Of the 1760 strains, 1,589 were tested for CAZ-AVI susceptibility, and 98 (6.2%) were resistant to CAZ-AVI with MIC ranging from 8 to >256 µg/mL. CAZ-AVI resistance was most frequent in *Klebsiella pneumoniae* (n = 40) and *P. aeruginosa* (n = 35), followed by *Escherichia coli* (n = 7). The highest number of isolations occurred in Intensive Care Units (ICU; n = 35), while UTX has the lowest number of cases (n = 4). Only one of the CAZ-AVI-resistant strains produced ESBL, whereas 51 produced carbapenemases, mainly by metallo-beta-lactamases (n = 47). Four strains produced Class A carbapenemases, three *K. pneumoniae*, and one *C. freundii*, all isolated at different times. The C/T susceptibility test was performed in 1760 strains, and 75 were from UTX (including 61 – 81% - from blood cultures). The overall susceptibility varied from 86% to 100%. Regarding resistant strains, 40% were *K. pneumoniae*, 18% *E. coli*, 15% *Enterobacter cloacae* complex, and 12% *Pseudomonas* spp. The susceptibility of C/T among *Pseudomonas* spp. was 85%. In UTX, the overall susceptibility was 92% (n = 69), similar to ICU (93%, n = 588). C/T susceptibility was 66% vs. 87% in ESBL producers and non-producers GN, respectively. **Conclusion:** CAZ-AVI and C/T have a high susceptibility in strains from onco-hematological patients, and they must be considered in treating MDR gram-negative bacterial infections. Our data also demonstrated that resistance is an important issue,

reinforcing the necessity of rational use of these new drugs and permanent surveillance of resistance, especially in these high-risk patients.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.301>

NEUROPATIA DESMIELINIZANTE SIMÉTRICA DISTAL RELACIONADA A GAMOPATIA MONOCLONAL IGM (DADS-M): RELATO DE CASO

MT Dias, LB Ribeiro, IC Lima, GTC Mayrink,
AA Ferreira

Hospital Universitário (HU), Universidade Federal
de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora, MG, Brasil

Introdução: A neuropatia periférica é uma complicação reconhecida das gamopatias monoclonais e um problema clínico difícil em termos de diagnóstico e tratamento. Destas, a gamopatia monoclonal IgM é responsável por aproximadamente 60% e a incidência predomina no sexo masculino entre 50 e 80 anos. Se apresentam com uma neuropatia simétrica desmielinizante distal sendo ataxia sensitiva o sinal mais comum. Mesmo na presença de uma gamopatia monoclonal, outras explicações como neuropatias hereditárias, diabetes, alcoolismo e uso de drogas, devem ser descartadas. O diagnóstico é de exclusão. O objetivo deste trabalho é apresentar caso clínico raro de neuropatia periférica relacionada a gamopatia monoclonal IgM com revisão da literatura sobre o tema. **Relato de caso:** Paciente de 64 anos, sexo feminino, hipertensa, diabética, queixa surgimento de tremores nas mãos há 3 anos, com piora progressiva. Havia dificuldade de manuseio de objetos, levar alimento à boca, dormência nos membros com desequilíbrio e quedas frequentes. Exame físico apresentava marcha atáxica, Romberg fortemente positivo e disdiadocinesia bilateral que piora ao fechar dos olhos. Além de parestesia com padrão em “luvas e botas” e hiporreflexia. Propeidética com eletroneuromiografia demonstrou: “Sinais de polineuropatia de natureza desmielinizante (primariamente), proximal e distal, com dispersão temporal patológica, sensitivo-motora, com recrutamento neurogênico tipo desmielinização (com presença de jiggle): a possibilidade de Polineuropatia Inflamatória Desmielinizante Crônica (CIDP), variante distal (DADS anti-MAG), relacionada a gamopatia monoclonal deve ser fortemente considerada”. Investigação adicional com imunofixação sérica identificou padrão IgM/Lambda. Biópsia de medula óssea e mielograma excluíram Mieloma Múltiplo. Imunohistoquímica de medula óssea reafirmou número de plasmócitos usual e de expressão policlonal, favorecendo diagnóstico de medula óssea reacional. Anticorpo anti-MAG IGM foi positivo 1:40. Pulsoterapia com corticoesteroides foi iniciado e Rituximab foi judicializado. **Discussão:** A avaliação deve determinar se a gamopatia monoclonal é a causa provável da neuropatia periférica ou se é um achado coincidente relacionado à frequência com que as proteínas M são observadas na população em geral. Não há testes específicos que possam ser feitos para distinguir entre uma associação causal verdadeira e uma incidental. Deve-se diferenciar a neuropatia periférica associada à gamopatia

monoclonal de distúrbios específicos de células plasmáticas como por exemplo a síndrome POEMS e a neuropatia amiloide. Os estudos de condução nervosa e eletromiográficos podem ser particularmente úteis se demonstrarem os achados típicos da DADS-M, além de fornecerem informações sobre a gravidade da neuropatia e servirem como linha de base para comparações futuras, especialmente se o tratamento for considerado. Quando neuropatia relacionada a IgM, o uso de imunoglobulina humana intravenosa é indicado e o Rituximab pode ser considerado caso refratariedade. **Conclusão:** O desafio clínico de associação *versus* nexo causal das neuropatias associadas a gamopatias monoclonais foi evidenciado. Vigilância clínica especializada com exclusão das doenças principais pode auxiliar. Ainda assim, no entanto, os tratamentos usados podem ser mais arriscados ou incômodos do que a neuropatia periférica em muitos pacientes. Estudos adicionais que investiguem novas opções de terapia são de suma importância.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.302>

RELATO DE CASO: SÍNDROME DRESS POR USO DE FENOBARBITAL

AC Moura, SS Santos

Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais
(PUC Minas), Belo Horizonte, MG, Brasil

Introdução: A síndrome DRESS (do inglês *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) é uma reação medicamentosa que tem uma ampla manifestação clínica, que engloba erupção cutânea com comprometimento sistêmico que pode levar à disfunção de órgãos. **Objetivos:** Mostrar como ocorre a evolução dessa doença, incluindo a importância do diagnóstico precoce e o tratamento de suporte. **Métodos:** Esse estudo é um relato de caso e tem caráter observacional do tipo descritivo. **Descrição do caso:** Paciente de 70 anos, sexo masculino, portador de epilepsia. Refere troca de medicamento recente (21 dias), de fenitoína para fenobarbital, o qual foi prescrito pelo médico neurologista devido a um episódio de crise epilética na vigência do fármaco anterior. Deu entrada na unidade de pronto atendimento com exantema há 10 dias, com pápulas hiperemiadas em tronco, membros superiores e face, além de prurido intenso e febre alta relatada. Foi encaminhado para o hospital de referência da cidade pois iniciou quadro de dispneia, hipotensão e edema em membros superiores e inferiores. Foram solicitados exames laboratoriais com leucocitose (25.270 mm^3), segmentados (19.205 mm^3), eosinófilos de 140, ureia 140, creatinina 2,60 e potássio 5,4. Suspeitou-se de Síndrome Dress e foi prescrito prednisona 40 mg 8/8hrs, vigilância da função renal e controle do edema, com suspensão do fenobarbital. No dia seguinte evoluiu com aparecimento de lesões bolhosas difusas e lesões descamativas em tronco e membros, com surgimento de úlcera superficial em lábio inferior, além de prurido ocular. Sem pico febril. Repetidos os exames com leucócitos em queda (15400 mm^3), eosinofilia de 6170, bilirrubina total de 0,5, TGO 112, FA 477, GGT 439, creatinina 2,21, ureia 114, potássio 6,0, sódio 136 e proteinúria positiva. Foi prescrito

ivermectina em dose única, solicitou-se ECG com correção de hipercalemia com solução polarizante e furosemda, além da vigilância de função renal e hepática. Mantida a dose de corticoide e iniciado levetiracetam 500 mg sendo comprimido de 12/12hrs. Foram pedidos também FAN, FR, e sorologias com resultados negativos para VDRL, HBSAg, ANTI HCV e HIV. Foi dada alta para o paciente após 12 dias da internação, na qual houve resolução completa das lesões de pele e do eritema. Apresentava apenas lesões hipocrômicas em toda mucosa jugal e língua. Exames com leucócitos de $3700/\text{mm}^3$, FA 350, GGT 370, creatinina de 1,34, sódio 131, potássio 4,8, PCR 49, TGP 142 e TGO 34, BT 0,6. Foi mantido levetiracetam. Dose de corticoide mantida e orientada hidratação oral em casa. **Discussão:** A suspeita da síndrome e o suporte ao paciente foram cruciais no prognóstico do caso, pois mesmo com a suspensão do fenobarbital ainda surgiram intercorrências hematológicas e dermatológicas que precisaram de rápida intervenção. **Conclusões:** Reconhecer imediatamente o conjunto de manifestações e interromper o uso do medicamento desencadeante dessa síndrome é essencial, pois diminui a taxa de mortalidade e complicações como foi demonstrado no caso relatado. É necessário que os profissionais de saúde estejam atentos ao diagnóstico precoce dessa condição e à suspensão imediata do medicamento causador, pois isso melhora significativamente os resultados, além do suporte em nível hospitalar.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.303>

MENINGOCOCCEMIA SEM MENINGITE EM PACIENTE COM ASPLENIA SECUNDÁRIA A DOENÇA FALCIFORME: UM RELATO DE CASO

MG Duarte, JF Lopes, GG Heck,
MJS Vasconcelos, ACB Bomfim, WWF Costa,
BL Souza, MM Dias, SLAP Filho, CD Donadel

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

Objetivos: Demonstrar a evolução clínica de um caso de meningococcemia sem meningite em paciente com asplenia secundária a doença falciforme com o propósito de melhorar o manejo clínico e o diagnóstico precoce. **Materiais e métodos:** O tipo de estudo adotado compreende em um relato de caso cujos dados são provenientes por meio de revisão do prontuário e revisão de literatura. **Resultados:** Paciente masculino, 29 anos, com diagnóstico de doença falciforme (S-beta-talassemia), autoesplenectomizado, com história de Síndrome torácica aguda (STA) e crise vaso-oclusivas de repetição, admitido devido a quadro de febre, dispneia, dor torácica, cefaléia, mialgia e diarreia de início há 3 dias. Na admissão apresentava livedo reticular e lesões cutâneas sugestivas de meningococcemia. Ao exame físico, apresentava máculas purpúricas piores em nariz, pavilhões auriculares e pênis, mas também presentes em tronco e membros. Aventada hipótese de meningococcemia, iniciado antibioticoterapia empírica e solicitado hemoculturas. Paciente evoluiu rapidamente com piora clínica e necessidade de intubação orotraqueal, além de necessidade de drogas vasoativas. Exames realizados evidenciaram múltiplas disfunções orgânicas além

de marcadores laboratoriais e clínicos que preenchiam critério para Coagulação intravascular disseminada (CIVD). Apresentou hemoculturas negativas, e líquido sem alterações, sendo aventado inicialmente diversos diagnósticos diferenciais, dentre eles, síndromes febris, STA e leptospirose. A biópsia de fragmento da pele evidenciou vasculite séptica por meningococemia. A correlação de dados clínicos e anatomopatológicos possibilitaram o diagnóstico de Meningococemia. Paciente evoluiu a óbito 37 dias após admissão. **Discussão:** As infecções são as complicações mais frequentes nos indivíduos com doença falciforme. A auto-esplenectomia ocorre geralmente até os 5 anos de idade, e mesmo antes, ocorre uma asplenia funcional. Como consequência, haverá uma maior susceptibilidade a infecções por organismos encapsulados como *Haemophilus influenzae* tipo B e *S. pneumoniae*. A profilaxia medicamentosa e a vacinação adequada são indispensáveis para uma evolução o menos desfavorável possível nestes indivíduos. A doença meningococcica pode se manifestar com Meningococemia sem meningite, cuja principal característica é a rápida progressão de um quadro febril, geralmente inespecífico, para um quadro de púrpura (com petéquias e sufusões hemorrágicas), necrose de extremidades, seps e choque. A rápida deterioração clínica ocorre em 15 a 20% dos casos de doença meningococcica, apresentando com início rápido de choque e podendo evoluir com CIVD, disfunção de múltiplos órgãos e óbito precoce. As chances de uma infecção fulminante chegam a ser 50 vezes maiores nos indivíduos com doença falciforme, ainda que haja adequada vacinação para proteção contra germes encapsulados conforme se preconiza. Ademais, o quadro clínico inicial pode ser ainda mais inespecífico nesses pacientes, com curto período de pródromos, sendo importante que o paciente busque atendimento precoce. **Conclusão:** No presente relato, o alto grau de suspeita clínica combinado a uma boa orientação aos pacientes portadores de doença falciforme é essencial para o diagnóstico precoce e tratamento eficaz da meningococemia.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.304>

RELATO DE CASO: SÍNDROME HIPEREOSINOFÍLICA SECUNDÁRIA A TOXOCARÍASE

AMR Pinheiro^a, RS Florêncio^a, LMC Moreno^b, BA Freixedelo^b, MRX Frota^b, AKA Arcanjo^c

^a Universidade Estadual do Ceará (UECE), Fortaleza, CE, Brasil

^b Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil

^c Centro Universitário INTA (UNINTA), Sobral, CE, Brasil

Objetivo: Abordar o diagnóstico diferencial de eosinofilia em um paciente com quadro clínico sugestivo de toxocaríase.

Material e métodos: Informações obtidas de dados do exame clínico, laboratorial, revisão de prontuário e revisão bibliográfica sobre o tema. **Resultados e discussão:** Paciente do sexo masculino, 1 ano e 9 meses, natural e procedente de São

Benedito-CE, previamente hígido, encaminhado ao serviço de referência com febre, tosse, dispneia e epistaxe. Paciente apresentou quadro de gastroenterite viral na história patológica pregressa e hábito de brincar no quintal de casa, em contato com o solo e animais de estimação. Ao exame físico, paciente apresentava abdome inocente sem linfonodos palpáveis. Na admissão, os achados do hemograma evidenciaram anemia microcítica e hipocrômica (Hb = 7,7 g/dL; Ht = 23,3%; VCM = 64,5 fL; HCM = 21,3 pg) e leucometria total de 35.000/mm³, com 53% de neutrófilos e 20% de eosinófilos. Foi necessário o monitoramento do paciente com hemogramas sequenciais e punção aspirativa de medula óssea. A avaliação morfológica do aspirado medular evidenciou hiperplasia do setor granulocítico às custas de eosinófilo, e a imunofenotipagem com triagem para leucemia aguda não evidenciou o aumento de células imaturas. Fez uso de albendazol por 5 dias, e ao final da terapia anti-helmíntica, manteve os padrões do hemograma, com anemia microcítica e hipocrômica (Hb = 7,8 g/dL; Ht = 25,2%; VCM = 76,1 fL; HCM = 21,2 pg) e leucometria total de 41940, com 51% de eosinófilos. Levantando-se a hipótese de infecção por parasitas do gênero *Toxocara*, foi realizada a eletroforese de proteínas, que evidenciou hipergamaglobulinemia, sem pico monoclonal, e a pesquisa sorológica direcionada para o parasita revelou IgG positivo para *Toxocara canis*. **Conclusão:** O conhecimento dos diagnósticos diferenciais de eosinofilia na infância é importante para direcionar o raciocínio clínico para quadros menos comuns. A infecção por parasitas do gênero *Toxocara* é um importante diagnóstico diferencial de eosinofilia na população pediátrica, que deve ser prontamente investigado, visando a um tratamento precoce adequado, para melhorar os desfechos clínicos.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.305>

LINFHISTIOCITOSE HEMOFAGOCÍTICA NUM PACIENTE COM AIDS E HISTOPLASMOSE DISSEMINADA

AH Dauma-Gabriel^a, EC Guimarães^b, SN Brito^a, HC Kang^a

^a Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ, Brasil

^b Hospital Público Municipal de Macaé, Macaé, RJ, Brasil

A histoplasmose disseminada (HD) é uma doença causada por fungos da espécie *Histoplasma capsulatum*, que está disperso na natureza. A infecção se dá por inalação e a partir dos pulmões pode se disseminar. A quantidade de inócuo e o estado imunológico do indivíduo determinam se haverá progressão já no primeiro contato ou uma reativação de um foco quiescente. A HD é uma doença definidora de síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), e uma importante causa de mortalidade nesses pacientes, pois ocorre quando a contagem de células CD4 é menor que 200 mm³. A doença é negligenciada por não ter sintomas específicos, se confundindo com outras infecções. Relatamos aqui um caso de histoplasmose que resultou em linfocitose hemofagocítica (LHH)

em indivíduo HIV positivo. **Relato de caso:** Mulher parda, 37 anos, procurou a emergência com epigastria e diarreia há 15 dias. Sem histórico de comorbidades. Febre alta (39°C), abdômen doloroso, esplenomegalia e pulmões limpos. Ferida no lábio inferior (+/- 1cm) com halo hemorrágico. Os exames laboratoriais: anemia, retenção de escórias, sorologia positiva para sífilis e HIV, hipocalemia, hipocalcemia e acidose metabólica. Foram iniciadas as profilaxias com antimicrobianos e reposição de eletrólitos, obtendo discreta melhora do estado geral e redução da febre. No 4º dia iniciou hemodiálise e pioram as manifestações hemorrágicas. No 6º dia foi visto no esfregaço de sangue inclusões citoplasmáticas nos neutrófilos, sugestivos de histoplasmose. Houve piora clínica e laboratorial: pancitopenia, aumento de triglicerídeos (518 mg/dL), transaminase oxaloacética (551 mg/dL), ferritina (38.000 ng/mL), TAP 30% e febre. A associação desses elementos e a discrasia reforçaram a suspeita de LHH. Foi iniciado anfotericina B e reposição de fatores de coagulação. O mielograma demonstrou infestação de *h. capsulatum* nos macrófagos e hemofagocitose. Foi proposto imunoglobulina humana (1 grama/kg por 3 dias) e dexametasona (20 mg/dia – 4 dias). Houve uma discreta melhora da febre e da discrasia. Apresentou crise convulsiva parcial focal (com tomografia de crânio normal) e foi necessário intubação no 7º dia. Permaneceu em hemodiálise, hemodinamicamente estável e com boa saturação de O₂. O óbito ocorreu no 8º dia de internação. A LHH é uma condição não tão rara como se imagina, mas certamente subdiagnosticada. Os sintomas predominantes que são considerados critérios para o seu diagnóstico são comuns a várias doenças, por isso o diagnóstico se torna tardio e resultado frequentemente ruim. Na LHH o diagnóstico se faz através de sistemas de escores, o HLH2004, que propõe seja positivo em pelo menos 5 de 8 critérios; e o HScore que classifica os critérios em percentis com pontuação distinta, desse modo, são suspeitos com acurácia > 90% quando a soma é maior que 169 pontos. Esta paciente obteve 266 pontos, a probabilidade de ser LHH é > 99%. As medidas antimicrobianas adotadas não foram capazes de evitar a progressão ao óbito. A Histoplasmose Disseminada demorou 6 dias para ser observada e nesse período houve agravamento. O diagnóstico da LHH permite o estabelecimento de tratamento imediato, que pode controlar a resposta inflamatória exagerada e evitar a progressão dos danos sistêmicos próprios dessa doença. A hematoscopia em sangue periférico e medula óssea são importantes ferramentas para o diagnóstico precoce e de fácil acesso.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.306>

SÉRIE DE CASOS: LEUCEMIA DE LINHAGEM AMBÍGUA

AC Griciunas, IL Pimentel, CA Freitas,
DEG Camargo, LMAD Santos, IAA Barcessat,
VAQ Mauad, DMM Borducchi

Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), Santo
André, SP, Brasil

Objetivo: Relatar três casos clínicos de leucemias de linhagem ambígua com diferentes apresentações admitidos em 2023 no

Hospital Estadual Mario Covas, Santo André. **Introdução:** A classificação das leucemias agudas (LA) envolve a divisão de acordo com sua linhagem celular acometida, sendo elas, linfóide ou mieloide. Quando não é possível distinguir uma única linhagem, são classificadas como leucemias agudas de linhagem ambígua (LALAs). Existem duas grandes classificações para esse subtipo de LA utilizados na literatura, critérios da WHO e do Grupo Europeu de Leucemias. LALAs abrange as leucemias bifenotípicas (LB), que apresentam blastos com marcação imunofenotípica de mais de uma linhagem ou leucemias biclonais, quando possui duas populações de blastos distintas com marcadores de linhagens diferentes. Classificações citogenéticas também diferenciam seus subgrupos. **Casos clínicos:** KGS, masculino, 19 anos, internado com quadro de astênia e pancitopenia. Investigação hematológica apresentou mielograma com 91% de formas imaturas. Imunofenotipagem com 95% de células com perfil positivo: CD34, CD33, CD19, CD10, CD13 parcial e de fraca intensidade, HLA DR, CD9, CD66c/123, CD24, CD22 fraca intensidade, CD99, CD79a, CD45 fraca intensidade, TdT, MPO, CD58, CD81 fraca intensidade, CD86 parcial, CD73/304, CD25. Exame de BCR-ABL positivo e cariótipo: 49, XXY, +8, t(9;22)(q34;q11.2),+17[18]/46,XY[2]. Optado por tratamento com protocolo HyperCVAD. RMNG, feminino, 43 anos, internada com quadro de adinâmia e leucocitose com presença de blastos em sangue periférico. Mielograma com 84% de células imaturas. Imunofenotipagem com 58,61% de células com perfil positivo: CD34, CD19, CD4, MPO citoplasmático, TdT citoplasmático, CD79A citoplasmático, CD15 fraco, CD99, CD38, CD24, CD22, CD9, HLA-DR, CD123 fraco, CD105, CD58, CD81, CD86 fraco, CD73/304, CD66C/123, CD25, CD13. Exame de BRC-ABL negativo e cariótipo 46, XX, sem alterações. Optado por tratamento com o protocolo HyperCVAD. MABM, masculino, 60 anos, internado com astenia e leucocitose com presença de blastos em sangue periférico. Mielograma com 46% de células imaturas. Imunofenotipagem com 46,87% de células com perfil imunofenotípico positivo: CD4 parcial, CD13, CD33, CD34, CD7 parcial, HLA DR, CD123, CD117, CD45RA, CD99 e com 7,78% de clone linfóide imaturo positivo para CD19, CD34, CD45, CD79a, CD38. Exame de BRC-ABL negativo e cariótipo 46, XY sem alterações. Optado tratamento com protocolo CALBG 10403. **Discussão:** LALAs são incomuns, representam 2% a 3% dos casos de LA, possuem pior prognóstico, difícil classificação e ausência de grandes estudos para definir melhor tratamento. How I Treat publicado na BLOOD 2016 sugere alguns pontos importantes no tratamento desses casos. Devido à complexidade, maior associação com BCR-ABL positivo (Ph+) e imaturidade do clone leucêmico, o tratamento sugerido se baseia em quimioterapia (QT) com protocolos para leucemia linfocítica aguda, seguido de transplante de medula óssea. Nos casos de Ph+ deve ser associado um inibidor da tirosina quinase ao tratamento. No caso de mutações mieloides específicas e presença de MPO positivo, pode ser optado por QT para leucemia mieloide aguda. **Conclusão:** Com o avanço citogenético, critérios de classificação atuais reduziram a incidência relatada de LALAs, enfatizando menos os marcadores e categorizando LALAs com anormalidades citogenéticas como outras entidades. O tratamento ainda é um desafio e não possui um consenso consolidado.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.307>

RELATO DE CASO: HISTIOCITOSE DE CÉLULAS DE LANGERHANS

AC Griciunas, DEG Camargo, LMAD Santos,
IAA Barcessat, PR Criado, VAQ Mauad,
DMM Borducchi

Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), Santo
André, SP, Brasil

Introdução: Histiocitose de células de Langerhans (HCL) é uma neoplasia rara, com maior prevalente na infância e com incidência em adultos de 1:1.000.000 com idade mediana de 34 anos. A proliferação clonal de células dendríticas leva a uma infiltração local ou difusa em órgãos. Possui apresentação clínica heterogênea, lesões são mais comum em pele e ossos, podendo se manifestar em outros órgãos como pulmões, fígado, medula óssea e órgão endocrinológicos. Lesões cutâneas podem ser difusas, lesões papulo-vesiculosas ou dermatite seborreica-símile. O diagnóstico é realizado por biopsia com anatomopatológico demonstrando células de Langerhans (CL) e perfil imunohistoquímico presentes CD1a, CD207 e S-100 na superfície das células. 60% dos casos podem ter a mutação no gene V600E-BRAF. **Objetivos:** Apresentar um caso de HCL com acometimento cutâneo e recidivado após a primeira linha de tratamento, discutir novas possibilidades de tratamento a partir da fisiopatologia da doença. **Caso clínico:** Paciente V.A.G.R, sexo masculino, 53 anos, sem comorbidades, referia quadro de lesões cutâneas em região de couro cabeludo, intertriginosas em virilhas e região interglútea, tronco e membros inferiores com evolução há 4 anos. As lesões possuíam característica erosiva associado a presença de exudato seropurulento. Devido a secreção de lesões em grande quantidade, no momento paciente possuía importante prejuízo social com necessidade do uso de fraudas e compressas em locais acometidos. Realizado duas biopsias de pele, uma delas apresentou análise histológica compatível com proliferação histiocitária e imunofenotipagem positiva para AE1/AE3, CD1a, CD45 LCA parcial, CD68, Ki-67 80%, Proteína S-100. Pesquisa de mutação BRAFV600E negativa. Demais exames para estadiamento da doença demonstrou ausência de outros órgãos acometidos. Submetido a tratamento quimioterápico com ARA-C 100 mg/m² D1-D5 a cada 28 dias, realizado 12 ciclos, com controle parcial da doença. Após 7 meses do término de tratamento, apresentou recidiva da doença com piora das lesões cutâneas. Optado então por nova terapia com uso de hidroxiureia (HU), dose máxima alcançada 1.500 mg/dia. Após início do tratamento, paciente apresenta regressão importante de lesões cutâneas, toxicidade tolerada e importante ganho na qualidade de vida. **Discussão:** Não há um consenso para o manejo de HCL, estudos sugerem o uso de vimblastina e prednisona ou citarabina, como possibilidade de primeira linha de tratamento. Dado que as CDs surgem a partir de células precursoras mieloides, dando origem as CLs, terapias dirigidas contra células mieloides podem ser eficazes no tratamento da doença. A Hidroxiureia bloqueia a síntese de DNA de células mieloides pela inibição da ribonucleotídeo redutase, sendo eficaz em neoplasias de origem mielóide. Em um estudo de coorte realizado em Hospital Texas Children's, 15 pacientes foram selecionados com doença cutânea ou óssea refratária a

primeira linha de tratamento. Os doentes foram tratados com HU dose máxima tolerada. Foi demonstrado que 80% dos pacientes tiveram resposta a exposição a HU (53% resposta completa e 27% resposta parcial). **Conclusão:** O manejo da HCL na atualidade ainda é um desafio e carece de estudos clínicos que demonstrem maiores níveis de evidência no seu tratamento. A HU possui o benefício de baixo custo, facilidade de administração e efeitos adversos bem estabelecidos, podendo revelar-se um método seguro e uma opção terapêutica eficaz para o controle da doença apresentada.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.308>

ESTUDO DE PREVALÊNCIA DE ESPÉCIES NA HEMOCULTURA DE PACIENTES ONCOHEMATOLÓGICOS DE UMA UNIDADE TERCIÁRIA DE SAÚDE DO CEARÁ

LCC Temoteo^a, GS Lopes^b, VA Lavor^a,
WLA Costa^a, JFC Sampaio^a, IGB Rocha^a,
JL Vasconcelos^a, MM Maciel^a

^a Universidade Estadual do Ceará (UECE),
Fortaleza, CE, Brasil

^b Hospital Geral Dr. César Cals (HGCC), Fortaleza,
CE, Brasil

Objetivos: Destacar as espécies de microrganismos mais prevalentes nas amostras de hemocultura de pacientes oncohematológicos admitidos numa Unidade Terciária de Atendimento (HGCC) em dois anos. **Materiais e métodos:** O presente estudo de prevalência, de caráter transversal observacional e analítico, delimitou o espaço temporal de dois anos (01/08/2021 à 19/06/23) para analisar e pontuar as espécies mais representativas na hemocultura dos pacientes da unidade hematológica acometidos com linfomas, leucemias, mielodisplasias e outras patologias oncohematológicas. Os dados empregados nesta pesquisa foram obtidos por meio de uma revisão dos resultados de amostra de hemocultura, estratificados e distribuídos por frequência em tabela da Unidade Terciária de Atendimento (HGCC) em Fortaleza, CE. **Resultados:** De um total de 115 amostras isoladas positivas de hemocultura, analisando o perfil dos microrganismos com maior frequência, sobressaíram-se a *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus epidermidis* e *Staphylococcus aureus* com, respectivamente, 31 (26.96%), 15 (13.04%) e 10 (8.70%) amostras identificadas. Somente essas três espécies bacterianas constituíram cerca de metade (48.70%) das amostras analisadas, demonstrando importante prevalência na unidade alvo do estudo. Além dessas, seguindo a ordem de frequência das amostras estavam: *Escherichia coli* (9), *Staphylococcus haemolyticus* (8), *Staphylococcus capitis* (7), *Chryseobacterium indologenes* (6), *Staphylococcus hominis* (6), *Pseudomonas aeruginosa* (5), *Staphylococcus warneri* (3), *Stenotrophomonas maltophilia* (3), *Acinetobacter baumannii* (2), *Candida krusei* (2), *Enterococcus faecium* (2), *Klebsiella aerogenes* (2), *Acinetobacter baumannii complex* (1), *Candida tropicalis* (1), *Enterobacter cloacae* (1) e *Pseudomonas fluorescens* (1). **Discussão:** Quadros infecciosos configuram uma das complicações mais graves e comuns de pacientes oncohematológicos e representam um desafio para a prática clínica.

Esses pacientes possuem uma suscetibilidade a infecções oportunistas tanto pela condição de hiperproliferação clonal, redução na produção de leucócitos, eritrócitos ou plaquetas, quanto pela exposição a antineoplásicos (quimioterapia), elevando o risco de bacteremia e desfechos fatais. As infecções interferem na qualidade de vida dos pacientes, atrasam e, por vezes, interrompem o tratamento quimioterápico. A nível de classificação por coloração Gram, ao avaliar as amostras de hemocultura dos pacientes sob cuidados hemoterápicos do HGCC, infere-se que das dezenove espécies microbianas totais, dez pertencem ao grupo de bactérias gram-negativas e sete às bactérias gram-positivas. Além disso, dentre as gram-negativas encontradas convém destacar a frequência da *Klebsiella pneumoniae*, que configura um patógeno oportunista e coloniza indivíduos imunocomprometidos, hospitalizados e que apresentam sérias doenças de base, caso bem típico de pacientes hematológicos avançando com neutropenia febril ou outra complicação típica do quadro. Fica exposto também que somente dois encaixam-se como espécies fúngicas (*Candida krusei* e *Candida tropicalis*), presentes em 3 amostras totais. **Conclusão:** É necessário ampliar o campo de pesquisas infecciosas no setor Oncohematológico, a fim de tornar possível a antecipação de medidas terapêuticas, o impedimento de desfechos clínicos graves e fatais, além do avanço do prognóstico de pacientes imunocomprometidos.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.309>

CUIDADOS PALIATIVOS

CUIDADOS PALIATIVOS EM HEMATOLOGIA: PERCEPÇÃO DOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE EM SERVIÇO PÚBLICO DE SÃO PAULO

MDS Pastori^{a,b}, RS Pastori^b, MEG Queiroz^{b,c},
LLM Perobelli^a, RT Carvalho^{b,c}

^a Hospital de Transplantes Euryclides de Jesus
Zerbini - Hospital Brigadeiro, São Paulo, SP, Brasil

^b Instituto Paliar, São Paulo, SP, Brasil

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

Introdução: A Medicina Paliativa propicia cuidado aos pacientes com doenças graves e ameaçadoras da vida. As doenças oncohematológicas apresentam um perfil de gravidade e morbidade com padrões heterogêneos. **Objetivo:** Determinar a percepção sobre cuidados paliativos (CP) dos profissionais da saúde em um serviço de hematologia de hospital público terciário em São Paulo. **Métodos:** Estudo observacional transversal quantitativo, com pesquisa descritiva e analítica dos dados. A identificação dos participantes foi feita através de entrevistas com aplicação de questionário à equipe assistencial através de formulário impresso. **Resultados:** A população foi composta 46 profissionais, 50,0% tem idade na faixa 25-35 anos e a maioria é do sexo feminino (76,1%). Quanto à profissão, 37% são médicos, 37% enfermeiros, 4,3% fisioterapeutas, 4,3% fonoaudiólogos, 4,3% nutricionistas, 4,3% de técnicos de enfermagem, 2,2% psicólogos, 2,2% odontologistas, 2,2% assistente social e 2,2% farmacêuticos.

Quanto à religião, 47,8% dos profissionais são católicos e 13% declararam-se sem religião. A faixa do tempo de formação com mais profissionais é a de menos de 5 anos (43,5%) e apenas 10,9% têm formação em CP. Consideram-se aptos à prática de CP 82,2% dos profissionais, entre esses, 96% conhecem a definição de CP da OMS ($p=0,016$), contudo apenas 40% conhecem a definição de Dor Total proferida por Cicely Saunders ($p=0,041$). Detectou-se que 94,1% dos profissionais médicos e 70% dos enfermeiros compreendem que CP podem ser associados com cuidados curativos, enquanto apenas 50% dos outros profissionais possuem esse entendimento ($p=0,011$). Em relação à comunicação em CP, a maior dificuldade apontada na transmissão de más notícias foi a falta de treinamento adequado. Em segundo lugar para os médicos, foi a falta de tempo, e para os enfermeiros, o medo da reação do paciente. Na fase final de vida, 80,4% dos entrevistados consideram que os pacientes devem ser informados sobre seu prognóstico. Em relação aos opioides, identifica-se que a maior resistência à sua prescrição está relacionada ao medo da depressão respiratória; seguida pelo receio de ser um abreviador da vida e promover dependência química. A indicação de uma via alternativa de alimentação foi considerada oportuna por 39% dos profissionais, mesmo em pacientes em fase final de vida. Em relação à retirada e não introdução de procedimentos invasivos, 80,4% dos entrevistados compreendem que é permitido, ética e legalmente, suspender ou não empreender tratamentos que prolonguem a vida de pacientes com doenças graves sem possibilidades de tratamento modificador. Não compreendem que o atendimento aos familiares enlutados faz parte da assistência paliativista 17,4%. **Discussão:** A maioria dos profissionais tem conhecimento dos princípios e praticam atitudes paliativistas, contudo, destaca-se que apesar de considerarem-se aptos à prática, os CP não estão inseridos em boa parte da formação dos profissionais da saúde, resultando em percepções equivocadas sobre terminalidade, Dor Total e uso de opioides, além de dificuldade de comunicação e uma não abordagem biopsicossocial e espiritual. **Conclusão:** A ampla dimensão dos aspectos teóricos e práticos dos cuidados paliativos exige treinamento específico. A necessidade de ampliação da capacitação e desenvolvimento de equipes com formação em cuidados paliativos é uma demanda atual.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.310>

A IMPORTÂNCIA DOS CUIDADOS PALIATIVOS NA HEMATOLOGIA: PROMOVENDO QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES COM DOENÇAS HEMATOLÓGICAS

ABC Hidalgo, MSS Pereira

Universidade Municipal de São Caetano do Sul
(USCS), Itapetininga, SP, Brasil

Objetivo: O objetivo deste estudo é discutir a importância dos cuidados paliativos na hematologia, destacando como essa abordagem pode proporcionar ao paciente um tratamento individualizado e consequentemente gerar uma melhor qualidade de vida para pacientes com doenças hematológicas.

Métodos: Foi realizada uma revisão sistemática da literatura nas bases de dados científicas, como PubMed, Scielo e Scopus, selecionando estudos e revisões sistemáticas relevantes publicados nos últimos 10 anos sobre cuidados paliativos na hematologia. Além de uma análise de dados feita pelo DataSus. **Resultados:** Diante desta revisão sistemática, foram analisadas 3.654 hospitalizações recentes, com 370 pacientes com doenças hematológicas. Desses, 102 (28%) buscaram cuidados paliativos, enquanto 268 (72%) foram grupo de controle. A busca por cuidados paliativos resultou em redução significativa de readmissões em até 30 dias (16% vs. 27%; $p = .024$), aumento no tempo de internação (11,5 vs. 6 dias; $p < .001$), maior taxa de internações em UTIs (28% vs. 9%; $p < .001$) e menor taxa de mortalidade em 6 meses (15% vs. 67%; $p < .001$). **Discussão:** O estudo analisou um grande número de hospitalizações (3.654 casos) de pacientes com doenças hematológicas. Cerca de 28% desses pacientes optaram por receber Cuidados Paliativos, enquanto os outros 72% foram designados como grupo de controle, com comorbidades semelhantes. Comparando os resultados entre os pacientes que receberam Cuidados Paliativos e o grupo de controle, foram encontradas diferenças estatisticamente significativas em vários desfechos clínicos. O grupo que recebeu Cuidados Paliativos teve taxas significativamente menores de readmissões hospitalares em até 30 dias em comparação com o grupo de controle (16% vs. 27%; $p = .024$). Isso indica que a inclusão dos Cuidados Paliativos pode desempenhar um papel importante na prevenção de readmissões precoces. Além disso, os pacientes que receberam Cuidados Paliativos tiveram um tempo médio de internação mais longo em comparação com o grupo de controle (11,5 vs. 6 dias; $p < .001$). Isso sugere que a abordagem abrangente e centrada no paciente dos Cuidados Paliativos, priorizando o conforto, qualidade de vida e comunicação efetiva, pode ser um fator para essa diferença. Foi observado também um aumento nas internações em UTI para os pacientes que receberam Cuidados Paliativos em comparação com o grupo de controle (28% vs. 9%; $p < .001$). Isso pode indicar a gravidade dos casos atendidos pelos Cuidados Paliativos, já que esses pacientes podem precisar de cuidados intensivos em momentos críticos. Por fim, houve uma diminuição significativa na taxa de mortalidade em um período de 6 meses para os pacientes que receberam Cuidados Paliativos em comparação com o grupo de controle (15% vs. 67%; $p < .001$). Isso sugere que a inclusão dos Cuidados Paliativos pode ter um impacto positivo na sobrevida e na qualidade de vida. **Conclusão:** Com isso, a integração dos cuidados paliativos no tratamento de pacientes hematológicos melhora a qualidade de vida e os resultados clínicos. A abordagem centrada no paciente alivia os sintomas, oferece suporte emocional e comunicação efetiva, atendendo às necessidades físicas, psicossociais e espirituais. Os cuidados paliativos são essenciais no tratamento de doenças hematológicas e devem ser implementados precocemente, juntamente com intervenções terapêuticas específicas, para promover uma melhor qualidade de vida em todas as fases da condição de saúde dos pacientes.

CUIDADOS PALIATIVOS EM HEMATOLOGIA: PERCEPÇÃO DOS PACIENTES ONCOHEMATOLÓGICOS EM SERVIÇO PÚBLICO DE SÃO PAULO

MDS Pastori ^{a,b}, RS Pastori ^b, MEG Queiroz ^{b,c}, LLM Perobelli ^a, RT Carvalho ^{b,c}

^a Hospital de Transplantes Euryclides de Jesus Zerbini - Hospital Brigadeiro, São Paulo, SP, Brasil

^b Instituto Paliar, São Paulo, SP, Brasil

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

Introdução: Cuidado Paliativo (CP) é parte essencial nos serviços de saúde integrados e centrados nas pessoas. As doenças oncohematológicas apresentam um perfil de gravidade e morbidade com padrões heterogêneos. Mesmo os pacientes com doenças indolentes e crônicas podem necessitar de tratamentos, que contribuem para a perda da qualidade de vida. **Objetivo:** Determinar a percepção sobre cuidados paliativos dos pacientes oncohematológicos em um serviço de hematologia de hospital público terciário em São Paulo. **Métodos:** Estudo observacional transversal quantitativo, com pesquisa descritiva e analítica dos dados. A identificação dos participantes da pesquisa foi feita através de entrevistas diretas com aplicação de questionário padronizado à beira-leito aos pacientes através de formulário impresso. **Resultados:** A população do estudo foi composta por 30 pacientes com doenças oncohematológicas internados em enfermaria de hematologia. A maioria eram idosos, sendo que a faixa etária de 60 a 79 anos representa 46,7%. Há equilíbrio por sexo, 53,3% são do sexo masculino e 46,7% do sexo feminino. A religião com maior proporção de pacientes é a católica (43,3%), seguida pela de protestantes (26,7%) e 16,7% declararam-se sem religião. Os diagnósticos mais frequentes entre os pacientes internados foram linfoma não hodgkin, seguido por linfoma de hodgkin e leucemia aguda, sendo que 43,3% tinham esse diagnóstico entre 6 meses e 1 ano. O principal motivo de internação dos avaliados foi para realização de quimioterapia, seguido por tratamento de processo infeccioso. Em relação a percepção dos pacientes sobre as atitudes que podem ser consideradas paliativistas, evidenciou-se que: todos os pacientes consideraram que a equipe de saúde, se mostrou disponível para discutir a doença e tirar dúvidas, 96,7% considerou que a equipe utiliza linguagem clara, 93,3% afirmou que recebeu informações adequadas sobre sua doença e tratamento. Todos os avaliados consideraram importante conhecer a equipe assistencial e 86,7 % relatam que participaram das decisões referentes ao seu cuidado. Em relação à abordagem religiosa e espiritual, 86,7% referem que não tiveram suas necessidades atendidas. Em relação às necessidades, valores e preferências, 93,3% dos pacientes consideraram que esses foram respeitados. Receberam ajuda na tomada de decisões difíceis 80% dos pacientes entrevistados e 56,7% tiveram oportunidade de discutir os medos em relação a doença e tratamento. Todos os pacientes referiram que a sua família recebeu informações sobre a doença e participou do plano de cuidados. Relataram que a doença gerou sobrecarga à família 86,7% dos pacientes e que trouxe preocupações financeiras em 56,7% das vezes. O sintoma mais

prevalente foi falta de apetite, seguido por sonolência, ansiedade, depressão, cansaço, náuseas, dor e dispneia. **Discussão:** O rápido e às vezes imprevisível declínio na trajetória das neoplasias hematológicas dificulta uma transição clara na proporcionalidade entre as ações curativas e paliativas. Embora evidenciando atitudes paliativistas, a maioria dos pacientes não teve suas necessidades espirituais e sociais abordadas, evidenciando uma deficiência na abordagem multidimensional do indivíduo. **Conclusão:** A falta de conhecimento específico está relacionada a uma abordagem não integrativa dos aspectos biopsicossocial e espiritual. A necessidade na prática clínica de incorporar a medicina paliativa aos cuidados dos pacientes onco hematológicos é uma demanda presente.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.312>

INTEGRAÇÃO PRECOCE DOS CUIDADOS PALIATIVOS NA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

PMDN Silva

Associação Caruaruense de Ensino Superior e Técnico Centro Universitário Tabosa de Almeida (ASCES- UNITA), Caruaru, PE, Brasil

Objetivos: Descrever a importância da integração dos cuidados paliativos no acompanhamento de pacientes com leucemia mieloide aguda (LMA). **Material e métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, realizada com artigos publicados nas bases de dados da PubMed e Medline, publicados entre 2019 e 2023, utilizando os descritores “leucemia”, “leucemia mieloide aguda” e “cuidados paliativos”. **Resultados:** A LMA está relacionada a uma sobrevida relativamente baixa, com altas taxas de mortalidade. Os pacientes com LMA enfrentam desafios significativos relacionados aos sintomas físicos, sentimentos de desesperança/desamparo, restrição de atividades e incertezas quanto ao prognóstico. Nessa perspectiva, os cuidados paliativos buscam promover a qualidade de vida dos pacientes e seus familiares, avaliando e tratando sintomas de ordem física, mental, social e espiritual. Evidências apontam que a integração de cuidados paliativos no tratamento de pacientes com LMA proporciona melhor gerenciamento dos sintomas, facilitação no enfrentamento da doença e melhora na qualidade de vida do paciente. **Discussão:** Os cuidados paliativos reúnem habilidades de uma equipe multiprofissional para auxiliar o paciente a adaptar-se as mudanças impostas pela neoplasia, afirmando a vida e encarando a morte como um processo natural. Abordagens paliativas integradas precocemente ao tratamento da LMA, desde a terapia ativa à intenção curativa, melhoram as experiências dos pacientes, quando comparadas àqueles que não receberam palição. Estudos apontam que essa abordagem prévia em pacientes hospitalizados para transplante de células-tronco produz melhora nos sintomas, na qualidade de vida e no humor dos pacientes. Contudo, pacientes com LMA usam serviços de cuidados paliativos com menor frequência do que aqueles com tumores sólidos, mesmo que esses pacientes possuam sintomas tão graves quanto aqueles com neoplasias sólidas. **Conclusão:** Dessa forma, a

incorporação precoce dos cuidados paliativos no acompanhamento de pacientes com LMA surge como uma fonte de cuidado integral e humanitário para os pacientes e seus familiares. Contudo, a subutilização desse modelo se caracteriza como um dos principais desafios para sua implementação, sendo necessárias estratégias inovadoras para integração entre onco-hematologia e cuidados paliativos.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.313>

A COMUNICAÇÃO PALIATIVA COMO FERRAMENTA ESSENCIAL NA ASSISTÊNCIA A PACIENTES COM DOENÇAS AMEAÇADORAS DA VIDA: UMA ANÁLISE DA BIBLIOGRAFIA RECENTE NA BIBLIOTECA VIRTUAL DE SAÚDE (BVS)

GA Cunha, ACV Soeiro, CLS Campos

Universidade do Estado do Pará (UEPA), Belém, PA, Brasil

Introdução: A comunicação paliativa é um componente essencial da assistência a pacientes com doenças terminais, busca proporcionar conforto e dignidade aos pacientes e seus familiares. A comunicação adequada pode ajudar a gerenciar sintomas, fornecer informações precisas sobre o prognóstico, além de permitir que o paciente expresse seus desejos e necessidades. No entanto, a falta de habilidades em comunicação pode levar a conflitos, ansiedade e desconforto para os pacientes e seus familiares, e pode afetar negativamente a qualidade da assistência prestada (Campos; Silva; Silva, 2019). A comunicação paliativa é uma prática que envolve não apenas habilidades técnicas, mas também sensibilidade, empatia e compaixão por parte dos profissionais de saúde. Além disso, é um processo dinâmico e contínuo que envolve pacientes, familiares e equipe, e pode ter um impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes (Campos; Silva; Silva, 2019). Conhecer as estratégias de comunicação paliativa mais eficazes e identificar possíveis barreiras para sua implementação pode ajudar a melhorar a assistência dos pacientes e promover um cuidado mais efetivo e respeitoso. Do mesmo modo, abordar a temática significa disponibilizar informações úteis para os profissionais da assistência a pacientes com doenças ameaçadoras da vida, de forma a estimular intervenções mais humanizadas e centradas no paciente. **Objetivo:** A presente revisão bibliográfica teve o objetivo de analisar a importância da comunicação paliativa na assistência a pacientes que enfrentam doenças ameaçadoras da vida. **Metodologia:** O estudo foi realizado mediante uma pesquisa bibliográfica, no formato de revisão narrativa, com acesso a publicações disponibilizadas na BVS, em língua portuguesa, e publicadas nos últimos 3 anos. Como metodologia, foi realizada uma busca utilizando palavras-chave relacionadas à comunicação paliativa e assistência a pacientes com doenças terminais. **Resultados:** No total, foram encontrados cinco textos relacionados ao tema proposto os quais abordavam diversos aspectos da comunicação paliativa, destacando a importância de protocolos claros e eficazes para

orientar a prática das equipes de saúde, os artigos são: “Planejamento antecipado de cuidados: guia prático”; “A comunicação na promoção da dignidade em cuidados paliativos: desafios para a enfermagem”; “Simulação realística como ferramenta de ensino na comunicação de situação crítica em cuidados paliativos”; “Comunicação em cuidados paliativos: equipe, paciente e família”; “A Perspectiva dos terapeutas da fala sobre a sua intervenção numa equipa de cuidados paliativos”. **Discussão:** A partir da análise dos artigos, torna-se evidente a importância dessa temática no contexto da assistência ao fim de vida. A comunicação adequada e empática entre profissionais, pacientes e familiares desempenha um papel fundamental na promoção da dignidade, no estabelecimento de vínculos e na tomada de decisões compartilhadas. Os estudos destacam a necessidade de abordagem multidisciplinar, reconhecendo as competências específicas de cada profissional envolvido nos cuidados paliativos. A presença de enfermeiros, médicos, psicólogos e assistentes sociais é fundamental para atender às necessidades físicas, emocionais, espirituais e de comunicação dos pacientes e suas famílias. A implementação do planejamento antecipado de cuidados é ressaltada como uma prática fundamental, permitindo discussões entre profissionais e pacientes para decisões compartilhadas. A disponibilidade de protocolos claros e eficazes para orientar as equipes de saúde é fundamental para garantir que a comunicação seja clara, honesta e adaptada às necessidades individuais de cada paciente.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.314>

DETECÇÃO E QUANTIFICAÇÃO DE PACIENTES HEMATOLÓGICOS ELEGÍVEIS PARA CUIDADOS PALIATIVOS POR MEIO DA FERRAMENTA DE TRIAGEM SUPPORTIVE AND PALLIATIVE CARE INDICATORS TOOL

VLN Blai-D’ávila, FY Miyahara, IG Belém, BMR Santos, ACG Campos

Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde,
Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-SP), Sorocaba, SP, Brasil

Introdução: A Organização Mundial da Saúde define como Cuidados Paliativos “abordagem que melhora a qualidade de vida dos pacientes e de seus familiares que enfrentam problemas inerentes a doenças que ameaçam a vida, de modo que atua na prevenção e no alívio do sofrimento por meio da investigação precoce, avaliação e tratamento corretos da dor e de outros problemas de ordem física, psicossocial ou espiritual”. Os Cuidados Paliativos são “expressamente reconhecidos no contexto do direito humano à saúde. Devem ser proporcionados por meio de serviços de saúde integrados e centrados na pessoa e nas suas necessidades e preferências individuais”. Detectar qual paciente seria beneficiado por cuidados paliativos é um desafio na prática clínica atual. Uma ferramenta que vem sendo utilizada é a Supportive and Palliative Care Indicators Tool - SPICT-BR - que, ao pontuar critérios de comprometimento, permite a identificação de pacientes em fase de declínio do quadro clínico. O SPICT-BR

vem auxiliando tomadas de decisões, estimulando a integração de Cuidados Paliativos nas enfermarias tradicionais. **Objetivo:** O objetivo desse estudo foi avaliar a importância da introdução desta ferramenta na detecção de pacientes elegíveis em enfermaria geral de hospital terciário. **MÉTODOS:** Foi realizada uma pesquisa prospectiva, longitudinal e quantitativa para obter os dados utilizando a ferramenta SPICT-BR na detecção de pacientes elegíveis para cuidados paliativos, internados sob os cuidados das especialidades de Clínica Médica, Oncologia, Nefrologia e Hematologia. Os dados coletados (de agosto a dezembro de 2022) foram armazenados no Google Forms e tabulados nas respectivas áreas. **Resultados e discussão:** Foram avaliados 100 pacientes, 38% internados na Clínica Médica (76.3% preencheram mais de 5 critérios), 24% na Oncologia (79.2% mais de 5 critérios) 22% na Nefrologia (63,7% mais de 5 critérios) e 16% na Hematologia (43.7% mais de 5 critérios). Apenas 8% dos 100 pacientes avaliados encontravam-se em cuidados paliativos. Dos 16 pacientes internados na Hematologia, 93.7% preencheram critérios gerais de piora de saúde; 43.7% eram portadores de doenças onco-hematológicas; 75% apresentavam critérios diagnósticos de demência e fragilidade e 56,2% apresentavam doença neurológica, respiratória, cardiovascular, renal ou hepática. Assim, dos 16 pacientes avaliados, observamos 56.2% elegíveis para cuidados paliativos. É relevante destacar que estes pacientes já recebiam assistência próxima da definição da OMS para os cuidados paliativos. A evolução registrada nos prontuários já evidenciava planos de cuidados integrais nos pacientes com doença aguda ou naqueles com critérios de possibilidade de cura bem definidos. **Conclusão:** Cuidados Paliativos em enfermaria terciária têm que ser considerados prática corrente, com abordagens terapêuticas, psicossociais e espirituais, coadjuvantes ao controle e tratamento, independente da especialidade. A utilização de ferramentas de triagem pode impactar na sobrevida e na qualidade de vida, pois permite antecipar a elaboração de planos de cuidados mais integrais.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.315>

IMPACTO DO ACOMPANHAMENTO PELA EQUIPE DE CUIDADOS PALIATIVOS DE PACIENTES IDOSOS COM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA DURANTE A FASE FINAL VIDA

G Rodrigues, FG Manoel, BD Benites, M Magnus, PM Campos

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

Introdução: Os cuidados paliativos (CP) têm sido cada vez mais aplicados no cuidado de doenças ameaçadoras da vida ou com alta carga sintomática, levando a melhora da qualidade de vida dos pacientes e redução de intervenções terapêuticas fúteis e de consumo de recursos dos serviços de saúde no caso dos pacientes em fase final de vida. No entanto, estudos prévios mostram que os pacientes com doenças hematológicas tendem a ter menor acesso a CP ou são encaminhados tardiamente aos serviços de CP. Ademais, estudos relativos ao impacto dos CP em pacientes hematológicos em

fase final de vida são escassos e seus efeitos são desconhecidos. **Objetivo:** Avaliar o impacto do seguimento com a equipe de CP durante a fase final de vida de pacientes idosos com leucemia mieloide aguda (LMA) inelegíveis a tratamento intensivo. **Métodos:** Foi realizada análise retrospectiva de prontuários de pacientes idosos (≥ 60 anos) com diagnóstico de LMA (de novo ou secundária a neoplasia mielodisplásica) inelegíveis a tratamento intensivo seguidos no ambulatório de CP do Hemocentro da Unicamp de 2018 a 2023 e que foram a óbito durante o seguimento. Foram obtidos dados relativos ao local do óbito (domiciliar versus hospitalar) e à realização de procedimentos invasivos nos trinta dias que antecederam o óbito (quimioterapia, intubação orotraqueal, hemodiálise, admissão em UTI). Este projeto foi aprovado pelo CEP da instituição (CAAE 58570722.0.0000.5404). **Resultados:** Entre os anos de 2018 e 2023, 29 pacientes foram encaminhados ao ambulatório de CP. Destes, 62% ($n = 18$) vieram a óbito durante o período analisado, sendo todos dentro do primeiro ano do diagnóstico da LMA (sexo: 6M/12F, idade média de 76,4 anos (66-89), mediana de linhas de quimioterapia recebidas: 1 (0-2). A mediana de tempo entre o encaminhamento aos CP e o óbito foi de 3 meses (10 dias-10 meses) e a mediana de consultas nos CP foi de 2 consultas (mínimo 1, máximo 13). Dos 18 pacientes, 7 tiveram óbito hospitalar, 3 tiveram óbito em domicílio e 8 não informaram o local do óbito. Entre esses pacientes, 9 (50%) não estavam em quimioterapia na primeira abordagem no CP e 9 (50%) estavam em quimioterapia; após a primeira abordagem, 10 (55%) pacientes não estavam em quimioterapia e 8 (44%) permaneceram em quimioterapia. Dos 18 pacientes, 16 (89%) apresentavam registro sobre as medidas realizadas durante os últimos dias de vida, sendo que nenhum recebeu procedimentos invasivos (intubação orotraqueal, hemodiálise, admissão na UTI) nos últimos 30 dias de vida. **Discussão:** Nossos dados mostraram que grande parte dos pacientes idosos com LMA inelegíveis a tratamento intensivo encaminhados ao ambulatório de CP faleceram dentro do primeiro ano após diagnóstico da doença; no entanto, durante o final de vida, os pacientes não foram submetidos a medidas terapêuticas fúteis, evitando-se a distanásia. Como efeito secundário, houve redução dos custos de assistência à saúde. **Conclusão:** O seguimento com a equipe de CP de pacientes idosos com LMA inelegíveis a tratamento intensivo reduziu a ocorrência de medidas invasivas/fúteis nos últimos 30 dias de vida e levou ao uso mais racional dos recursos de assistência à saúde, com redução de custos de alta densidade tecnológica.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.316>

DESENVOLVIMENTO DE QUESTIONÁRIO DE TRIAGEM NUTRICIONAL PARA PACIENTES ONCOLÓGICOS EM ATENDIMENTO AMBULATORIAL

LP Magalhães, SR Pires, C Arrai-Rodrigues

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

Introdução: A desnutrição é multifatorial e presente frequentemente em pacientes oncológicos, e, relacionada ao

aumento da toxicidade e redução das taxas de resposta ao tratamento. Portanto, detectá-la precocemente, proporciona oportunidade de intervenção nutricional imediata, impedindo ou mitigando seu risco. Não há um instrumento de triagem desenvolvido para este grupo de pacientes. O objetivo deste trabalho é elaborar um questionário de triagem nutricional para pacientes oncológicos em atendimento ambulatorial. **Material e métodos:** Pacientes acima de 18 anos, com diagnóstico confirmado de doença oncológica ou onco-hematológica, em tratamento, ou que iniciarão, são os recrutados. Para a definição do primeiro gabarito, dados foram simulados, e analisados determinando o ponto de corte inicial. Foi submetido a avaliação semântica e técnica antes de ser encaminhado para aplicação nas instituições convidadas. A análise estatística contou com estimativa do tamanho da amostra, estatística descritiva, aplicação dos testes do Qui-quadrado, de Kolmogorov-Smirnov, de Diagnóstico, curva ROC e concordância Kappa. **Resultados:** Foram 632 indivíduos entrevistados, sendo 66,3% do sexo feminino e 51,4% adultos, de 8 instituições públicas e privadas em 4 regiões do Brasil. A independência dos grupos etários foi verificada através do teste Qui-quadrado, atribuindo-se peso às pessoas idosas nas questões de maior relevância. Foi aplicado em comparação aos questionários ASG-PPP short form (padrão ouro), NRS-2002 e NUTRISCORE, e resultado, demonstrado através do gráfico Box-plot e Curva Roc. Em análise subjacente dos critérios de acompanhante e fonte de renda, verificou-se que, daqueles que não tem cuidador bem como, fonte de renda própria, 81,2% são mulheres, 56,2% são adultos e 92,2% provenientes do SUS. Nesta mesma condição, os que apresentam redução de ingestão alimentar, perda de peso e alteração de função física, também são do sexo feminino, representando, 77,8%, 100% e 84,8% respectivamente. **Discussão:** Os instrumentos de triagem, recomendados atualmente, não foram desenvolvidos para pacientes oncológicos, sendo, portanto, generalistas, provenientes de casuística estrangeira, e elaborados para ambiente intra-hospitalar. A análise estatística destes instrumentos, em comparação ao proposto, demonstrou incerteza na precisão diagnóstica destes, enquanto o desempenho do instrumento de triagem proposto foi notadamente superior por uma AUC de aproximadamente 0,800 para os dois grupos etários, quando comparados ao ASG-PPP short form, demonstrada também através de outras medidas trazendo maior assertividade ao diagnóstico de risco nutricional. Presença de cuidador e fonte de renda, não são questionamentos realizados em outros materiais, e demonstraram ser fator importante, associado aos outros, no perfil nutricional destes indivíduos. **Conclusão:** O instrumento foi elaborado e submetido a avaliação semântica, técnica, aplicação em pacientes, comparado aos recomendados, realizado ajuste da pontuação final e determinação do ponto de corte, e demonstrou-se seguro para o diagnóstico de risco de desnutrição, apresentando desempenho superior aos outros, tendo como diferenciais a variabilidade da amostra, n estatisticamente significativa, inclusão de informação sobre presença de acompanhante e renda, estando devidamente validado para aplicação na prática clínica.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.317>

ONCO-HEMATOLOGIA

CITOMETRIA DE FLUXO

COMPARAÇÃO DO PAINEL EUROFLOW AML/MDS E CLEARLLAB M1/M2 NA CITOMETRIA DE FLUXO HEMATOLÓGICA PARA DIAGNÓSTICO DE LMA E SMD: VANTAGENS E DESAFIOS

GHM Oliveira ^{a,b}, AO Sales ^a, SDDN Medeiros ^a,
CCO Ramos ^a, TB Guimaraes ^a, RDA Soares ^a,
E Fernandes ^a, MF Lima ^a, HCG Duarte ^a,
RS Barroso ^b

^a Getulio Sales Diagnósticos (GSD), Natal, RN, Brasil

^b FlowMentor - Diagnóstico Integrado e Citometria de Fluxo, São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: Este estudo teve como objetivo comparar o painel Euroflow AML/MDS e a estratégia com tubos secos ClearLab M1 e M2 na citometria de fluxo hematológica para o diagnóstico de leucemia mieloide aguda (LMA) e neoplasia mielo-displásica (SMD). Avaliamos sensibilidade, precisão e aplicabilidade de ambos os painéis. **Métodos:** Foram analisados 10 casos de LMA e 10 casos de SMD usando o painel Euroflow AML/MDS (8 cores) e o ClearLLab M1 e M2 (10 cores) para os mesmos pacientes. Os parâmetros investigados incluíram a sensibilidade e precisão dos anticorpos em comum entre os painéis, bem como a estratégia de análise utilizada. **Resultados:** Não foram observadas diferenças significativas entre os dois grupos em relação à sensibilidade e precisão dos anticorpos. No entanto, o ClearLLab M1 e M2 demonstrou maior facilidade na detecção dos marcadores aberrantes CD7, CD15, CD19 e CD123, que são nativos nos primeiros tubos do painel ClearLLab, enquanto para obtê-los no painel Euroflow, seria necessário utilizar tubos adicionais. Foi observado que o ClearLLab M1 e M2 apresenta um maior desafio na avaliação de promonócitos e monoblastos devido à ausência do marcador IREM-2. Além disso, a ausência dos marcadores eritróides CD36 e CD71 no ClearLLab impossibilita a análise fenotípica de diseritropoiese e aplicação do Red Score nas SMD. No entanto, identificamos que o citômetro DxFLEx - Beckman plataforma de 13 cores, oferece a possibilidade de inserção manual (*Drop In*) desses marcadores no ClearLLab, o que pode mitigar essas limitações. **Discussão:** A ausência do marcador IREM-2 no ClearLLab M1/M2 torna o diagnóstico de leucemias que envolvem a linhagem monocítica mais desafiador, e a ausência do Red Score pode dificultar uma avaliação mais precisa nas SMD. No entanto, a flexibilidade oferecida pelo DxFlex, permitindo *drop in* abre novas perspectivas para aprimorar a estratégia de análise. **Conclusão:** O painel ClearLLab M1 e M2, apesar de apresentar algumas limitações na avaliação de certas populações celulares e no Red Score em SMD, é uma opção mais econômica e rápida em comparação com a estratégia Euroflow. A possibilidade de inserção manual dos marcadores ausentes no ClearLLab usando o citômetro de fluxo com 13 cores pode ser uma alternativa viável para superar essas limitações. Considerando a escassez de profissionais especializados em citometria de fluxo no Brasil, a possibilidade de utilizar um tubo seco com todos os marcadores necessários simplifica o processo laboratorial, torna a técnica

mais acessível e confiável pois ao utilizar tubos secos, há uma diminuição do risco de erros operacionais relacionados a pipetagem de anticorpos, minimizando erros e a necessidade de repetição de testes. ClearLLab é uma alternativa econômica, padronizada, estável e pode viabilizar a realização de exames hematológicos avançados em diversas regiões do país.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.318>

ESTUDO RETROSPECTIVO DO FENÓTIPO DAS LEUCEMIAS AGUDAS “EARLY PRÉ-T” NO ESTADO DE SANTA CATARINA

MDH Périco, RS Kalfeltz, AOM Wagner,
AO Ferri, FC Delagnello, LC Bortoluzzi,
PGB Prim

Centro de Hematologia e Hemoterapia de Santa Catarina (HEMOSC), Florianópolis, SC, Brasil

Objetivos: descrição dos casos de leucemias “Early Pre-T” no Estado de Santa Catarina. **Resultados:** De 01 de abril de 2019 a 30 de março de 2023, no Laboratório de Marcadores Celulares do Hemosc foram diagnosticados 517 novos casos de Leucemias Agudas, dentre os quais 4 casos de Leucemia Aguda “Early Pré-T” (ETP-ALL). A ETP-ALL, um subtipo de leucemia supostamente originado de progenitores hematopoieticos comuns para linhagens linfóide e mieloide, exibe características fenotípicas linfóides, mielóides e de células-tronco. Ainda que o quadro clínico da ETP-ALL seja semelhante ao da Leucemia Linfóide Aguda T (LLA-T), a ETP-ALL está associada a maior taxa de recaída, falha na indução e sobrevida global menor. A imunofenotipagem da ETP-ALL caracteriza-se pela ausência de CD1a e CD8, menos de 75% de blastos com expressão de CD5, e expressão de um ou mais dos seguintes antígenos em pelo menos 25% das células: CD117, CD34, HLADR, CD13, CD33, CD11b e/ou CD65. Um sistema de pontuação baseado na expressão de 11 marcadores (CD5 CD8 CD13 CD33 CD34 HLA-DR CD2 CD3 CD4 CD10 CD56), com especificidade de 100% e sensibilidade de 94%, distingue a ETP-ALL (score ≥ 7) da LLA-T clássica (score ≤ 6). Caso 1: 14 anos, aspirado de medula óssea (AMO) com 38% de blastos CD45+dimcyCD3-/+ CD34+ CD117-/+ CD13+25% CD33++ CD7+ + CD11b-/+ CD45RA+ CD99++ Tdt-/+ CD123+ CD38+ CD5+40% CD44+; negativos CD3 CD1a CD2 CD4 CD8 TCR CD19 cyCD79a CD10 HLA-DR. SCORE +11. Caso 2: 65 anos, AMO com 95% de blastos CD45+dimcyCD3+ CD34+25% CD117+ HLADR+/++ CD13+ CD7++ CD99+ Tdt+ CD123+ CD38+ CD44+dim; negativos: CD11B CD33 CD15 CD3sup CD1a CD2 CD4 CD5 CD8 CD25 CD56 CD19 CD10 cyCD79a. SCORE +11. Caso 3: 9 anos, amostra de sangue periférico (SP) com 92,1% de blastos CD45+ cyCD3+ CD34+ CD117-/+ HLADR-/+ CD13+20% CD33+ CD10-/+ CD4-/+ cyCD79a+30% CD7++ CD45RA+ CD2+10% CD99+ CD38+ CD44+ +; negativos CD11B CD16 MPO CD19 Tdt CD3sup CD1a CD5 CD8 TCR. SCORE +9. Caso 4: 45 anos, SP com 88,5% de blastos CD45+dimcyCD3+dim CD34+ CD117+ HLADR+ CD13+ CD2+ CD7++ Tdt+ CD15+ CD123+ CD38+; negativos: CD11B CD33 CD3 CD1a CD4 CD5 CD8 CD56 TCR. SCORE +10. **Discussão:** Apesar da complexidade dos casos descritos, foi possível

através de um amplo painel de marcadores e do sistema de pontuação proposto diagnosticá-los fenotipicamente. A triagem foi realizada com o protocolo Euroflow - tubo 1 para Síndrome Mielodisplásica / Leucemia Mieloide Aguda (LMA) e *Acute Leukemia Orientation Tube* (ALOT). Nos casos 1 e 3 (blastos com expressão fraca ou negativa de HLA-DR e fraca expressão de CD13, CD117), o painel foi estendido para LLA-T. Nos casos 2 e 4 (blastos HLA-DR, CD13 e CD117 positivos), o painel foi estendido para LMA. **Conclusão:** Mesmo marcados com diferentes painéis, os 4 casos foram inequivocamente classificados como ETP-LLA com auxílio do sistema de pontuação, sendo utilizados 45 a 48 marcadores por paciente. Demonstra-se portanto que é possível, e necessário, pela gravidade e pior evolução, diagnosticar as ETP-LLA com os painéis já utilizados habitualmente na rotina dos laboratórios de citometria de fluxo.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.319>

ESTUDO RETROSPECTIVO DO FENÓTIPO DAS LEUCEMIAS AGUDAS COM SWITCH DE LINHAGEM NO CENTRO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DE SANTA CATARINA (HEMOSC)

AOM Wagner, MDH Périco, AO Ferri, FC Delagnello, LC Bortoluzzi, RS Kalfeltz, PGB Prim

Centro de Hematologia e Hemoterapia de Santa Catarina (HEMOSC), Florianópolis, SC, Brasil

Objetivos: Descrição de 2 casos de leucemias com Switch de linhagem, diagnosticados no HEMOSC. **Resultados:** Caso 1: 1a5m, amostra de sangue periférico (SP) com 86% de células imaturas (CD45+dim) com sinais de diferenciação a monócitos (CD64+ CD4+ CD36+ CD11b-/+) e aberrância fenotípica (NG2+ CD19-/ CD123+) - diagnóstico Leucemia Aguda de Linhagem Monocítica. Estudos citogenético e molecular não realizados (indisponíveis no serviço SUS onde a paciente foi tratada). Iniciado protocolo St Jude 2002 – 1 indução e 3 consolidações – doença residual mensurável (DRM) por citometria, de controle após esses ciclos abaixo de 0,1%; 6m após apresentou recidiva isolada em sistema nervoso central (SNC) com 99% de blastos linfoides B (CD45+dim CD19+ CD10-/ CD22+) e avaliação de medula óssea (MO) negativa. Tratamento substituído por BFM; após 4m 2ª recidiva em SNC, agora associada à recidiva medular com blastos de Leucemia Linfoblástica Aguda B (LLA-B). Protocolo modificado para R3; manteve MO com blastos linfoides B, e SNC variando entre positivo e negativo. Após 1a6m do diagnóstico apresentou troca de linhagem em amostra de MO com 18% de blastos (CD45+dim CD64+ CD15++ CD33++ CD19+dim CD22(-) NG2+), novamente com derivação à linhagem mieloide, e liquor com 70% de blastos linfoides B. Reiniciado protocolo R3 associado a Bortezomib. Após 3m do protocolo seguia com LLA-B em SNC e MO. Óbito por sepse durante nova tentativa de indução. Caso 2: 9m, SP com 82% de células imaturas (CD45-/ +dim) linfoides B (cyCD79A+ CD19+) com alterações de fenótipo (CD73+ CD304-/ + NG2-/ +) - diagnóstico de LLA-B. Cariótipo 46XY [20];

BioMol rearranjo MLL; avaliação SNC: 76% de blastos linfoides B. Iniciado protocolo Interfant - após bloco MARMA DRM 0,02%. Iniciou Blinatumumab com resposta; submetido a TMO Alogênico não aparentado; 4m após recidiva da doença sem resposta a 2 ciclos de Blinatumumab - iniciado protocolo R3+Bortezomib; nesse momento apresentou switch de linhagem com blastos derivando à linhagem monocítica (CD45+dim CD64+ CD15+ CD33+ NG2+) - trocado tratamento para azacitidina e Venetoclax 2 cursos, seguido de terapia com CAR-T cell. Apresentou uma 4ª recidiva com óbito. **Discussão:** Leucemias com switch de linhagem ao longo do tratamento são extremamente raras, mais frequentes na infância e normalmente associadas à presença do rearranjo do KMT2-A. A transdiferenciação é uma forma de reprogramação dos progenitores hematopoiéticos, que passam a apresentar diferenciação a uma linhagem distinta, sendo mais observada a mudança de precursor linfóide B para precursor mieloide. Nos casos apresentados tivemos mudança de linhagem mieloide para linfóide B, primeiramente em SNC e após medular, e no segundo caso switch Linfóide B para Mieloide em MO. **Conclusão:** Apesar da complexidade dos casos descritos, sabe-se que a presença do rearranjo KMT2A está ligada à transdiferenciação das células progenitoras, e pode ser associada à expressão de NG2 nos blastos, marcador detectado por citometria de fluxo. Sendo assim, o estudo molecular das leucemias NG2+ é primordial para a estratificação de gravidade destes pacientes e programação de terapia.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.320>

LINFOMA T/NK – RELATO DE CASO

MDH Périco, RF Cardoso, AOM Wagner, AO Ferri, FC Delagnello, LC Bortoluzzi, RS Kalfeltz, PGB Prim

Centro de Hematologia e Hemoterapia de Santa Catarina (HEMOSC), Florianópolis, SC, Brasil

Objetivo: descrever caso de paciente jovem com diagnóstico de Linfoma T/NK. **Resultados:** Masc., 42a, inicia com linfonomegalia cervical e inguinal. Submetido a PET-CT em 28/04/23: linfonomegalias nas regiões inguinais, ilíacas, pericavais, paraaórtica esquerda, retrocraurais, em hilos pulmonares e diversos compartimentos do mediastino, axilares e cervicais, além de hipermetabolismo difuso na medula óssea e esplenomegalia. Realiza biópsia de linfonodo inguinal em 05/05/23 – Imunohistoquímica liberada em 21/05/23 – Células patológicas positivas para BCL2 CD10 CD4 CD5 CD7 CD8 Tdt, KI67+100%, CD3+ difuso, padrão citoplasmático. Evoluiu com piora progressiva do quadro clínico e pancitopenia. Coletado aspirado de medula óssea em 26/05/23 para Imunofenotipagem, apresentando: - 15% de células linfoides T (CD3++) MADURAS (CD45++) POLICLONAIS: . 3,8% CD4+ TCR ALFA/BETA+ (TCRCBETA1+ 50% - REF NORMAL 15 A 85%); . 8,8% CD8 + TCR ALFA/BETA+ (TCRCBETA1+ 20%); . 0,5% CD8+ TCR GAMA/DELTA+; . 1,3% CD4+CD8+ TCR ALFA/BETA+ (TCRCBETA1+ 30%); . 0,6% duplo-negativos: 0,1% TCR ALFA/BETA+ E 0,5% TCR GAMA/DELTA+ - 4,1% de células NK CD56+ CD3(-) CD8-/ + CD4(-); - 11,3% de células linfoides maduras

(CD45++) CD8+, com expressão parcial de CD4 e de CD3 de superfície, expressão de CD3 citoplasmático (CADEIA EPSILON), de marcadores T (CD2 CD5 CD7) e de antígenos citotóxicos / NK (CD56+ CD16-/ CD94+ PERFORIN+ - PERFIL NK ESTÁGIO 4 - CD56++ COM CD16-/ E CD57 NEGATIVO), fenótipo de células T efectoras (CCR7 negativo CD27-/ CD28-/ + CD45RA+ homogêneo), sem expressão de TCRS (TCR ALFA/BETA, CBETA1 e GAMA/DELTA negativos). Antígenos negativos: CD25 CD57 CCR7 CD11C CD45RO CD1A CD117 CD30 HLADR TDT CD10 (estes 2 últimos foram positivos na Imunohistoquímica). Nesse momento apresentava lesões de pele em face e tronco, com necrose de extremidades (asa do nariz), teve piora do quadro clínico e foi submetido à intubação orotraqueal. Amostra de líquido também infiltrada por células T/NK. Os achados fenotípicos associados ao quadro clínico levaram à conclusão diagnóstica de Linfoma de Células T/NK. Paciente não apresentou melhora clínica, evoluiu com Mucormicose e foi a óbito. **Discussão:** As doenças linfoproliferativas crônicas de linfócitos T e de células NK representam menos de 10% das doenças linfoproliferativas. Além da sua raridade, os maiores obstáculos à sua identificação e caracterização têm sido a diversidade e complexidade fenotípica destas células. Os linfomas de células T/NK extranodais são mais comuns em homens adultos (média de idade 44-54 anos), originam-se de células NK (ou em alguns casos de linfócitos T citotóxicos), e causam extenso dano vascular com necrose proeminente. Têm forte associação com infecção por Vírus Epstein-Baer (EBV), e envolvem trato aerodigestivo superior (principalmente cavidade nasal), pele e linfonodos. É um linfoma altamente agressivo, com baixas taxas de sobrevida e resposta pobre ao tratamento. **Conclusão:** A citometria de fluxo foi indispensável na elucidação diagnóstica, na separação das subpopulações T e NK normais e patológicas da amostra, e na rápida definição de linfoma com curso clínico grave e agressivo.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.321>

IMMUNOPHENOTYPING PANEL REPOSITIONING: NEW WAYS TO ANALYZE ACUTE MYELOID LEUKEMIA BIOMARKERS AND THEIR RELEVANCE

CK Dias^a, HC Alves^a, MFGM Fernandes^b,
AN Sant'ana^a, MG Farias^b, AP Alegretti^b,
PP Silva^b, LE Daudt^b, AA Paz^b,
MB Michalowski^b, F Figueiró^{a,c}

^a Programa de Pós-Graduação em Ciências
Biológicas: Bioquímica, Universidade Federal do Rio
Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil

^b Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto
Alegre, Brazil

^c Departamento de Bioquímica, Instituto de Ciências
Básicas da Saúde (ICBS), Universidade Federal do
Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil

One of the greatest obstacles in the treatment of Acute Myeloid Leukemia (AML) is relapse, occurring in 40-50% of

younger patients and most elderly patients. The Leukemia Stem Cells (LSCs) model suggests that only a small population of cancer cells is responsible for treatment resistance and recurrence. This phenotype is characterized by cells capable of persevering through treatment and reconstituting the different neoplastic populations. Over the years many have suggested that only CD34+CD38- leukemia cells could be LSCs, however, there has been controversy in the field and some have suggested that CD34+CD38+ could also present these characteristics. In a more recent time frame, CD123 is another marker that has been consistently associated with LSCs in AML. Currently, the immunophenotyping panels available for diagnosis and MRD (recently updated as measurable residual disease) detection focus solely on the detection or not of blasts (abnormal/neoplastic cells in the bone marrow). These strategies do not take into account valuable information regarding the biomarkers expression profile of each patient. In this context, we propose a new set of AML blast cells analyses format by repositioning the already world-widely used Euroflow panel for AML diagnosis and MRD detection. We performed a retrospective study with 262 patients diagnosed with AML (primarily) in the Hospital de Clínicas de Porto Alegre since 2015 (GPPG 2021-0512 and CAAE 53043421700005327) when the Euroflow panel was implemented. The immunophenotyping "FCS" files were reanalyzed in order to identify CD34+, CD123+, CD34+CD123+, CD34+CD38-, CD34+CD38+, CD34-CD38+ and CD34-CD38- blast subtypes. The blasts were identified as SSClowCD45-/dim and all other cell populations were excluded by CD45/CD117/HLADR/CD38 markers, mainly. Considering the hierarchical panel proposed by the Euroflow, some analyses could be done with more patients than others. That is the case for the CD34+ blasts detection, it was possible to perform this analysis for the grand majority of patients at diagnosis, first MRD (approximately 28 days after diagnosis/start of treatment) and second MRD (when available). Following, the CD34CD38 analysis could be performed with approximately half of the patients, especially the most recent ones (as the panel suffered some improvements throughout the years). The CD123+ and CD34+CD123+ subtypes were identifiable in a much smaller number of patients, due to the tube containing CD123 in the panel being the last one, meaning it is rarely needed to close the diagnosis. Also due to that, this subtype was mostly identifiable in diagnosis and not in MRDs. We will associate the presence or absence, and percentage, of each subtype to clinical outcomes such as MRD positivity and overall survival. We will also evaluate if any of the subtype's presence correlates with other known alterations in AML that define worse or better prognosis. With this work, we expect to answer which LSC-suggested phenotypes actually impact patients clinically. This approach could be beneficial for many patients, especially those living in low-income countries, that do not have access to top-of-the-line diagnosis and MRD detection methods (such as NGS) as its application can be extremely easy in places that already use Euroflow immunophenotyping protocols.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.322>

RELATO DE CASO: SOBREPOSIÇÃO DE ANEMIA APLÁSTICA (AA) COM HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA (HPN), COM EVOLUÇÃO PARA LEUCEMIA AGUDA DE FENÓTIPO MISTO

MDH Périco, AOM Wagner, AO Ferri,
FC Delagnello, LC Bortoluzzi, RS Kalfeltz,
RF Cardoso, PGB Prim

Centro de Hematologia e Hemoterapia de Santa
Catarina (HEMOSC), Florianópolis, SC, Brasil

Objetivo: Descrever caso de paciente jovem com pancitopenia severa e clones HPN, que evoluiu rapidamente para Leucemia Aguda de fenótipo misto. **Resultados:** Paciente masc., 21 anos, sem comorbidades prévias, procura serviço de saúde com anemia e plaquetopenia. Recebe transfusão de plaquetas e hemácias; alta com Prednisona 40 mg para investigação ambulatorial. Suspeita inicial: mielofibrose. **13/12/22:** Imunofenotipagem: Medula Óssea (MO) apresentando alterações fenotípicas em granulócitos e em precursores CD34 (6,5%). Cariótipo: 46,XY[20]. Biópsia: MO hipocelular para a faixa etária (20-30%), com hiperplasia eritroide relativa, sem evidência de malignidade. Hipótese diagnóstica: AA Severa? HPN? **10/01/23:** Amostra de sangue periférico apresentando: * Clones HPN II e III em granulócitos (12,5%), monócitos (0,1%) e eritrócitos (5%); * 6% de células CD34++ mieloides com poucos sinais de diferenciação e com expressão parcial de CD7: CD45+dim CD34++ CD117+/++ HLADR+ CD13+ CD33+ CD7-/++; Antígenos negativos: NG2 CD56 CD2 CD64 CD35 IREM CD14. * 22% de monócitos em vários estágios de diferenciação - 5,7% imaturos (CD14-/++; IREM-2, CD56 e NG2 negativos). Hipótese diagnóstica Overlap AAS/HPN - encaminhado ao ambulatório de Falência Medular. **06/02/23:** Reavaliação de medula para TMO: MO com 55% de células CD45+dim CD34+ HLADR+: * 30,2% mieloides (CD117+ CD13+ CD33-/++) pouco diferenciadas (CD15-/++ MPO-/++) com alterações de fenótipo (CD7-/++ TDT-/++); * 24,8% linfoides B (CD19+ CD22+ cyCD79A+ CD10+) com alterações de fenótipo (CD13+ CD304+); * 20% série monocítica (CD64++): 2,3% monoblastos CD34+ CD117-/++ CD14(-) CD35(-) IREM2(-); 4,5% promonócitos CD34, CD117, CD14 e IREM-2 negativos com expressão assíncrona de CD35; 6,6% monócitos imaturos CD14+ CD35+ IREM-2(-) com HLADR+dim; 6,6% monócitos maduros CD14+ CD35+ IREM-2+. **Interna para Indução em 09/02/23. 09/03/23:** MO com 17% de blastos linfoides B, 14% de blastos mieloides e 7% monócitos maduros. **28/04/23:** MO com 8% de blastos linfoides B, 19% de blastos mieloides e 16% monoblastos+promonócitos. Apresentou refratariedade à quimioterapia e foi a óbito. **Discussão:** Os achados anatomopatológicos associados aos achados fenotípicos e à rápida progressão para LMA sugerem que este paciente tenha uma Síndrome Mielodisplásica Hipoplásica (SMD-h). A SMD-h e a anemia aplástica (AA) são caracterizadas por pancitopenia com medula óssea hipocelular e compartilham características clinicopatológicas, dificultando o diagnóstico diferencial. Neste caso observam-se ainda clones HPN, demonstrando a sobreposição das 2 doenças. A OMS não reconhece a SMD-h como uma entidade distinta; estes pacientes são tipicamente mais jovens, têm citopenias mais graves, maior dependência transfusional e menor percentual

de blastos em comparação às SMDs normo/hipercelulares. **Conclusão:** A citometria de fluxo é indispensável na diferenciação de AA/SMD-h, uma vez que ambas têm MO hipoplásicas. A rápida evolução para Leucemia Aguda mostra a gravidade deste caso, e a necessidade da identificação adequada das SMD-h.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.323>

ANÁLISES AVANÇADAS EM CITOMETRIA DE FLUXO COM R 4.3.0: CLUSTERING EM PERFIL LINFOCITÁRIO

IAF Bahia ^{a,b}, SC Fortier ^c, GHM Oliveira ^{b,d},
GBC Junior ^{a,d}, EM Cordeiro ^a, ES Junior ^b,
FCM Theodoro ^a, RD Lima ^a, RE Martins ^a,
RS Barroso ^b

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

^b Flowmentor, São Paulo, SP, Brasil

^c Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São
Paulo (ISCMSP), São Paulo, SP, Brasil

^d Hemocentro Dalton Cunha (HEMONORTE), Natal,
RN, Brasil

Objetivo: O objetivo deste estudo é explorar abordagens computacionais avançadas em análises de citometria de fluxo, com foco na utilização das bibliotecas R para manipulação de dados imunofenotípicos. Os métodos são comparados na abordagem em análise de perfil linfocitário, buscando otimizar a identificação e caracterização das populações celulares B, T e NK. **Metodologia:** A análise do perfil linfocitário foi realizada através do software Kaluza em um primeiro momento, como base comparativa para a aplicação no R através da importação, pré-processamento e transformação destes dados usando a biblioteca flowCore. Em sequência, a correção de artefatos e melhora da qualidade foi realizada através da biblioteca flowAI. A abordagem de clustering foi então realizada nas bibliotecas immuneClust e FlowSOM. Por fim, outras ferramentas foram exploradas criticamente de forma a otimizar a manipulação e exposição de dados imunofenotípicos, principalmente no que diz respeito ao racional de gates para definição e caracterização das populações celulares, sendo as principais bibliotecas relacionadas às ggcyto, openCyto, flowWorkspace e CytoML. **Resultados:** A aplicação das bibliotecas R possibilitou uma análise mais completa, automatizada e semisupervisionada das populações B, T e NK. A utilização das bibliotecas de Clustering, com destaque para o FlowSOM, permitiram uma identificação mais precisa das populações celulares, revelando subpopulações complexas que não seriam facilmente detectadas por métodos tradicionais, como na sistemática de gates através de dotplots. Além disso, a aplicação das bibliotecas ggcyto, openCyto, flowWorkspace e CytoML trouxeram possibilidades interessantes para a abordagem e averiguação dos resultados, favorecendo o desenvolvimento e exposição multivariada dos dados imunofenotípicos, seja a critério de controle interno ou liberação do laudo. **Discussão:** As abordagens de clustering avançadas proporcionam insights mais profundos sobre a heterogeneidade celular

nas amostras analisadas no perfil linfocitário, sendo também possível a aplicação destas em uma maior variedade de casos. Estes métodos computacionais elucidam a identificação de padrões relevantes nas amostras analisadas, o que é especialmente importante em estudos com grandes quantidades de dados, onde torna-se possível a aplicação de estudos de *big-data* e *machine learning*, além do comparativo com a literatura relacionada, a exemplo do entendimento e definição da ontogenia das populações B, T e NK, frente à diferentes quadros clínicos. Por fim, a visualização dos dados celulares pode ser retratada de forma mais completa, com recursos mais variados que podem reforçar o rigor e acompanhamento analítico. **Conclusão:** A integração de bibliotecas R especializadas, como *FlowSOM*, *OpenCyto*, e outras, proporcionou uma análise mais robusta e eficiente dos dados de citometria de fluxo. As abordagens avançadas de clustering permitiram identificar as populações B, T e NK, além de caracterizar subpopulações com maior precisão e eficiência, favorecendo o entendimento da ontogenia das mesmas. Essas técnicas têm o potencial de impulsionar significativamente a pesquisa e clínica em citometria de fluxo, trazendo novos parâmetros de análise e abrindo novas possibilidades para o controle interno e entrega dos resultados, por exemplo, na investigação e monitoramento de processos biológicos complexos, além do auxílio no desenvolvimento e acompanhamento de terapias personalizadas.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.324>

ACUTE MYELOID LEUKEMIA WITH A RARE IMMUNOPHENOTYPE AND COMPLEX GENETIC PROFILE

JFDS Tosi, AR Severino, CM Bertolucci,
LGR Barbosa, M Higashi, ER Mattos,
MRV Ikom-Colturato

Hospital Amaral Carvalho (HAC), Jaú, Brazil

Acute Myeloid Leukemia (AML) presents a wide immunophenotypic variability and defining molecular alterations, used for the revised WHO 2022 classification. The genetic profile is also used for risk stratification according to the European LeukemiaNet (ENL) 2021 and treatment definition. Here we present a case with an unusual immunophenotype and complex genetic alterations. Case report: 42-year-old woman, with increased menstrual flow in the last 10 days and no other alterations. On physical examination, she was in good condition, with slight paleness, without hemorrhagic suffusions, absence of lymph node enlargement and hepatosplenomegaly. Complementary tests showed Hb 9.4 g/dL WBC 2850/mm³ (2% blast cells) Platelets 48,000/mm³ Fibrinogen 56 mg/dL (normal: 200 – 400), normal biochemistry and coagulogram. The myelogram showed massive infiltration by hyper granular blasts suggesting basophilic leukemia. Immunophenotyping revealed 3 blast populations, all expressing cyMPObright, CD13, CD33bright, CD34, CD38dim/negative, CD44, CD45intermediate, CD45RA, CD96, CD97, CD99, CD123, CD244, CLL1, TIM3. The differences between the expressions

of the blast populations were: 1st population (41%) expressed partial CD7, CD117bright and homogeneous, heterogeneous HLA-DR (positive to negative), not expressing CD11b and CD203c; 2nd population (40%) expressed CD11b, CD203c bright, without expressions of CD7 and HLA-DR (basophilic component); 3rd population (19%) did not express CD7, CD11b, CD203c and HLA-DR (promyelocytic component). The 3 populations did not express cyCD3, SmCD3, CD4, CD10, CD14, CD15, CD16, CD19, CD36, CD42a+CD61, CD54, CD56, CD64, CD71, cyCD79a, CD105, CD300e. This profile was consistent with AML with basophilic and acute promyelocytic (APL) components. The karyotype was complex: 46,XX, del(3)(p21), del(5)(q15), t(15;17)(q22;q21)[6]/46,XX[14]. The NGS panel revealed the presence of the PML::RARA gene fusion, negative for NPM1, FLT3 ITD and TKD mutations and others. The patient was treated with Cytarabine plus Daunorubicin (7+3) and ATRA. Assessment of measurable residual disease (MRD) by flow cytometry (FC) on D28 of induction showed 0.2% non-APL myeloblasts and 0.29% basophilic blasts. Despite preventive therapies, the patient experienced life-threatening bleeding and sepsis, but had a favorable outcome. She received 2 cycles of consolidation and maintenance therapy. FC MRD and PML::RARA RT-PCR was undetectable after the 2 consolidation cycles and during maintenance therapy. PML::RARA was also undetectable at the end of therapy and 3 months later. The probability of severe bleeding in APL with the concomitant presence of basophilic blasts has already been described, as was seen in this case. The patient had a good therapeutic response. Monitoring MRD in AML is essential to guide treatment, and the methods must be complementary, especially in cases with multiple leukemic clones. The identification of different leukemia clones by immunophenotype reflected the genetic complexity of this case. Therefore, it is important to integrate diagnostic methods for better patient management.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.325>

FLOW CYTOMETRY IMMUNOPHENOTYPING OF HEALTHY PLATELETS AND HOSPITALIZED PATIENTS WITH SUSPECTED PLATELET DYSFUNCTION: CHALLENGES FOR ESTABLISHING A CUTOFF VALUE

DK Cecconello^a, F Spagnol^b, AP Alegretti^b,
DA Pilger^a, MG Farias^b

^a Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil

^b Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, Brazil

Introduction/Objective: Platelets play an essential role in hemostasis, for their characterization, several platelet surface glycoproteins (GP) were identified as GPIIb, evaluated by the expression of CD41, and non-covalently binds to GPIIIa, recognized by the CD61 marker, making up the GPIIb-GPIIIa complex (CD41/CD61). GPIX is identified by CD42a and GPIb by CD42b that interacts together with GPV (CD42d), forming the

other complex, GPIb-IX-V. Flow Cytometry (FC) is one of the techniques which allows the identification and characterization of platelets. The detection of absent or reduced expression of the glycoproteins is the main objective of this technique. Abnormalities of glycoproteins lead to hemorrhagic syndromes. Among the main diseases, Bernard Soulier (BS) and Glanzmann's Thrombasthenia (GT) stand out. BS is an disease caused by several molecular changes that produce altered proteins that would have a fundamental role in the stability of the expression of the von Willebrand receptor GPIb/IX/V complex (CD42a/CD42b/CD42d). GT is an thrombocytopathy caused by deficiency or decrease in the fibrinogen receptor GPIIb-GPIIIa (CD41/CD61). We aimed to show a FC based platelet assessment test for diagnostic use, which measures the expression of markers in normal patients, and evaluate these markers in patients with platelet disorders. **Materials and methods:** We examined a control group of 41 healthy adults to establish reference values and assess the variability of the relative expression of platelet markers and compare to 30 patients with suspected platelet dysfunctions. Were determined the MFI of the expressed parameters by FC using CD41, CD42a, CD42b and CD61, and SSC/FSC platelet gated cells. **Results:** We determined our baseline panel of markers and compared them with suspected platelet dysfunctions. Patients with suspected BS presented increased levels of MFI for GPIIIa (CD61) and GPIIb (CD41). They showed significantly reduced levels of GPIb (CD42b) and GPIX (CD42a). Patients with suspected GT showed normal expression of GPIX (CD42a), increased expression of GPIb (CD42b) and reduced levels of GPIIIa (CD61), showing expression patterns like those described in the literature, which characterizes GT as deficiency or decrease of one of the markers of the GPIIb/GPIIIa complex (CD41/CD61). **Discussion:** We describe the FC assay to support the diagnosis of different platelet disorders. We standardized and implemented the technique in which the expression profile of platelet-associated immunophenotypic markers was determined in a population of hematological normal individuals. It was possible to incorporate the test into laboratory research, to assist in the study of various pathologies associated with platelet dysfunction through the evaluation of the expression of these markers. With the analyzes in our laboratory, it was possible to evaluate 30 patients with suspected platelet dysfunction and contribute to diagnostic elucidation. **Conclusions:** Our study made it possible to implement a technique that brought benefits to care. These analyzes can be implemented in clinical practice to improve diagnosis for patients with suspected platelet disorders.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.326>

CLONAL EVOLUTION IN ACUTE MYELOID LEUKEMIA DETECTED BY FLOW CYTOMETRY

JFDS Tosi, CM Bertolucci, AR Severino,
IMRM Campoó, MM Garcia, M Higashi,
ER Mattos, MRV Ikom-Colturato

Hospital Amaral Carvalho (HAC), Jaú, Brazil

Acute Myeloid Leukemia (AML) is, in fact, a set of diseases with variable clinical and immunophenotypic presentation, determined by genetic alterations. During treatment, new leukemic clones may arise, or even the dominant clone may undergo genetic and immunophenotypic modifications in the process of clonal evolution. This process is responsible for leukemia relapse and failure to detect measurable residual disease (MRD). Pre-leukemic stem cells detected or not at the time of diagnosis may also undergo clonal evolution and determine the relapse of leukemia. This case report exemplifies these situations. A 61-year-old woman was referred to our hospital after 2 months of treatment for a monocytic AML (30% monoblasts, 18% promonocytes) in a fragile clinical status. She had been treated with 2 cycles of Cytarabine and Daunorubicin (5 +2). The immunophenotypic diagnosis was made at our institution: the monoblasts expressed CD4, CD36, CD56, CD71, CD97, CD99, dim/partial myeloperoxidase, partial CD7, heterogeneous CD13, bright and homogeneous CD15, CD18, CD33, CD38, CD44, CD45, CD64, LLC1 and HLA-DR. Monoblasts did not express CD2, cyCD3, SmCD3, CD10, CD11b, CD14, CD16, CD19, CD22, CD34, CD35, CD45RA, CD54, cyCD79a, CD96, CD105, CD117, CD123, CD244, CD300e, NuTdT, TIM3, NG2. She did not have access to molecular tests. After the 1st and 2nd cycle of chemotherapy, the MRD results were 0.12% and 0.06% respectively, but the blast cell immunophenotype was different from the diagnosis, not expressing CD7, CD15, CD18, CD36, CD56 and CD64, with asynchronous expression of CD13, CD33, CD117 and HLA-DR in CD34 positive cells, with 40% of CD34 positive blast cells without expression of CD38 and with aberrant expression of CD54, characterizing leukemic stem cells (LSC). She underwent 2 consolidation cycles with Cytarabine (1 g 12/12 hours for 3 days) adapted to her clinical status and had febrile neutropenia after the 1st cycle. Immediately before the 2nd consolidation cycle, the myelogram showed morphological remission and undetectable MRD with a limit of detection and quantification of 10^{-5} . One month after the 2nd consolidation cycle, she was admitted with sepsis and overt disease progression assessed by myelogram. Patient not eligible for intensive chemotherapy due to her clinical and nutritional conditions, she received palliative treatment and died. Unfortunately, immunophenotyping was not performed after relapse, but in the MRD monitoring we could observe immunophenotypic changes from differentiated monocytic cells to myeloid precursor cells at a less mature stage of differentiation including LSC, which support the hypothesis of clonal evolution. In conclusion, to detect MRD in AML patients, who potentially may undergo clonal evolution, it is essential to use a comprehensive panel to detect not only the leukemia-associated immunophenotypes (LAIPs) at diagnosis, but also the "non-normal" immunophenotypes acquired during the treatment in addition to the LSC.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.327>

EXPANDINDO A ANÁLISE DA DOENÇA RESIDUAL MENSURÁVEL: EXPLORANDO O PAPEL DE CD73 NAS CÉLULAS B NA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

SKE Silva ^a, CK Dias ^b, MFGM Fernandes ^c, VBS Nunes ^b, MG Farias ^c, PP Silva ^c, AA Paz ^c, LE Daudt ^c, MB Michalowski ^c, F Figueiró ^{a,b}

^a Departamento de Bioquímica, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil

^b Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Bioquímica, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil

^c Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS, Brasil

Quando o câncer é identificado, ele pode já consistir de uma variedade de fenótipos e tipos diferentes de células, que podem influenciar no desenvolvimento, invasão e metástases. A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é caracterizada pela rápida proliferação de células linfóides imaturas, sendo o subtipo B o mais comum. A avaliação da Doença Residual Mensurável (DRM) desempenha um papel preditivo no monitoramento do tratamento e prognóstico do paciente. O objetivo deste estudo foi explorar se a expressão de CD73 nas células B poderia servir como um promissor indicador prognóstico durante as avaliações de DRM em pacientes com leucemia linfoblástica aguda de células B (LLA-B). Neste estudo retrospectivo foram analisados dados de citometria de fluxo de 43 pacientes diagnosticados e acompanhados com LLA-B no Serviço de Diagnóstico Laboratorial do Hospital de Clínicas de Porto Alegre de 2018 a 2022 nos dias D15, D30 e D45+ após o início do tratamento. A análise das DRMs mostra que os linfócitos representam a maior população celular (27,69% $\pm$ 2,77%), nos quais curiosamente observou-se uma diminuição nas células B entre D15/D45+ ($p=0,0061$) ao mesmo tempo que um crescimento de células T no mesmo período ($p=0,0243$). A diminuição da expressão de CD73+ nas células B ($p=0,0103$) durante as avaliações de DRM pode estar associada a uma potencial resposta positiva ao tratamento e a um prognóstico melhor, sugerindo que o monitoramento da expressão de CD73 pode ajudar a prever a resposta ao tratamento e orientar decisões terapêuticas como mudança no alocamento dos pacientes. Além disso, foi observada uma reversão na porcentagem de células T/NK e células B durante o curso das avaliações de DRM, indicando prováveis mudanças na composição celular durante o tratamento e sugerindo dinâmicas de resposta imunológica que podem ser úteis na avaliação da resposta ao tratamento. Adicionalmente, a MFI de CD73 nas células B diminuiu durante as avaliações de DRM ($p=0,0003$), principalmente em D15D45+ ($p=0,0002$) e D30D45+ ($p=0,0284$), reforçando ainda mais o potencial da CD73 como um indicador prognóstico. Esses resultados enfatizam a importância de considerar a dinâmica

das células imunológicas no contexto da LLA-B. Em conclusão, os resultados fornecem insights promissores para melhorar a abordagem terapêutica e o manejo clínico dos pacientes com LLA-B, potencialmente aprimorando os resultados e a qualidade de vida dos pacientes por meio de uma análise mais profunda da expressão de CD73 nas avaliações de DRM.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.328>

LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA EVOLUINDO COM CRISE BLÁSTICA DE FENÓTIPO MISTO

MT Ruckert, LAC Teixeira, ML Dumas

Núcleo Técnico Operacional Hermes Pardini, Vespasiano, MG, Brasil

Introdução: A Leucemia Mieloide Crônica (LMC) é uma malignidade hematológica caracterizada pela translocação recíproca entre os cromossomos 9 e 22, resultando na formação do cromossomo Philadelphia (Ph). Na ausência de tratamento, inevitavelmente evolui para uma crise blástica, caracterizada pela presença de blastos mielóides. Apenas 20-30% dos casos evolui com surgimento de blastos linfóides e, ainda mais raros são os casos que cursam com o surgimento de blastos de diferentes linhagens hematopoiéticas. **Objetivo:** Relatar o caso raro de paciente com histórico de LMC evoluindo com crise blástica de fenótipo misto – blastos indiferenciados e diferenciação basofílica, eritroide e linfóide B. **Metodologia:** Amostras de aspirado medular de paciente do sexo masculino, 52 anos, portador de LMC com t(9;22) foram analisadas em imunofenotipagem multiparamétrica por citometria de fluxo e cariótipo de medula óssea por bandeamento G no Núcleo Técnico Operacional (NTO) do Grupo Pardini. **Resultados:** A análise de cariótipo revelou um perfil complexo com t(9;22)(q34;q11.2) nas 20 células analisadas, dentre outras alterações numéricas e estruturais – translocações evidenciando evolução clonal (+der(22) t(9;22)) e a trissomia do cromossomo 21, em 18 das 20 células analisadas. A análise imunofenotípica revelou a presença de 4 blastos de fenótipo distintos: 53% com fenótipo mais indiferenciado (CD34++ / CD117++ / HLADR++ / CD13+ / CD36+ / CD33+ / CD7-/+), 10% com diferenciação basofílica (CD123++ / CD9++ / CD203c+), 18% com diferenciação eritroide (CD36++ / CD71++ / CD105+) e 19% com diferenciação linfóide B (CD19++ / cCD79a+ / cCD22+ / TdT++). **Conclusão:** A combinação entre o estudo do perfil cromossômico e imunofenotípico do aspirado medular detectou a evolução da doença crônica para a fase blástica de fenótipo altamente complexo. Esse tipo de caracterização se torna indispensável posto que a presença de blastos de múltiplas linhagens celulares indica um prognóstico desfavorável e requer um tratamento com protocolos quimioterápicos diferenciados.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.329>

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA E LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA NPM1 MUTADO. RELATO DE CASO

MJL Watanabe, EX Souto, MS Passaro, LC Bento,
FAS Amante, NS Bacal

*Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Albert
Einstein, São Paulo, SP, Brasil*

Introdução: A leucemia promielocítica aguda (LPA) é um subtipo de leucemia mieloide aguda (LMA) caracterizada pelo rearranjo cromossômico que resulta na translocação t(15;17), esta envolve a troca de material genético entre os cromossomos, fundindo o gene PML (localizado no cromossomo 15) com o gene RARA (localizado no cromossomo 17), resultando na formação do gene de fusão PML-RARA. **Objetivo(s):** O objetivo desse relato é apresentar um caso clínico em que paciente foi encaminhada com hipótese diagnóstica (HD) de LPA, devido ao quadro clínico inicial, porém a morfologia e os marcadores moleculares foram compatíveis com LMA NPM1 que é um importante diagnóstico diferencial com abordagem terapêutica diversa. **Descrição do caso:** Paciente feminina, 60 anos, apresentando fadiga, petéquias e linfadenopatia, com exames laboratoriais evidenciando Hb 7,6 g/dL, Ht 23,6%, leucócitos 80.240/ μ L, blastos 95%, plaquetas 11.000/uL. Solicitado mielograma, que mostrou 94,5% de células blásticas. Foi realizada análise morfológica, imunofenotípica e molecular da medula óssea. **Resultados:** A citomorfologia evidenciou blastos de morfologia “cup-like”, a imunofenotipagem por citometria de fluxo: expressão de CD11c, CD13, CD33, CD38, CD71, CD117, CD123, cyMPOe ausência de expressão de CD34 e HLA-DR. PCR para PML/RARA negativo. Citogenética: 46,XX. Painel mieloide com presença das variantes nos genes FLT3-ITD, IDH2 e NPM1. **Conclusão:** A presença de mutação em NPM1 define o subtipo de LMA “Leucemia mieloide aguda com NPM1 mutado” de acordo com a classificação OMS 2022, esta, na ausência de mutação de FLT3, indica melhor prognóstico, em co-ocorrência confere prognóstico intermediário. O gene IDH2, é útil para a indicação de terapia alvo com o inibidor de IDH2 (Enasidenib) nos casos refratários e recidivados. Dessa forma, é possível concluir, a importância da integração entre os métodos diagnósticos nas neoplasias oncohematológicas, para o diagnóstico correto, estratificação de risco e escolha terapêutica, melhorando as taxas de sobrevida e cura.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.330>

RELATO DE CASO: HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA

LV Calderan, AC Molon, L Dossin, MFL Pezzi,
AH Schuck, TS Hahn, LM Lorenzini, BK Losch,
EW Silva

*Universidade de Caxias do Sul (UCS), Caxias do Sul,
RS, Brasil*

Introdução: A hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) é um distúrbio adquirido raro, caracterizado por hemólise

intravascular crônica como manifestação clínica primária e morbidades que incluem anemia, trombose, insuficiência renal, hipertensão pulmonar e insuficiência da medula óssea. **Objetivos:** Relatar um caso de diagnóstico de Hemoglobinúria Paroxística noturna em paciente com histórico de anemia hemolítica crônica. **Relato de caso:** Paciente masculino, 28 anos, previamente hígido, encaminhado ao serviço de Hematologia da Universidade de Caxias do Sul por anemia hemolítica crônica, com sintomas de fadiga, dispnéia aos médios esforços e icterícia. No início do acompanhamento paciente apresentava anemia com valores altos de reticulócitos, LDH e bilirrubinas, além de coombs negativos, sendo realizado teste terapêutico com Azatioprina e prednisona. Paciente persistiu com quadro de hemólise e fadiga ao longo do acompanhamento, quando foi solicitado imunofenotipagem de medula óssea que obteve resultado normal, sem sinal de mielodisplasia. Durante esse período, o paciente foi internado com hematêmese e hematúria, necessitando de suporte transfusional. Após essa última internação foi solicitado citometria de fluxo, a qual evidenciou 46,7% das hemácias, 77,7% dos neutrófilos e 83,4% dos monócitos com ausência de CD55, confirmando o diagnóstico de HPN. A partir desse momento, foi iniciado processo para realização do tratamento com Eculizumab. Durante todo o seguimento, não houve eventos trombóticos e nem evidência de outras citopenias, apenas episódio de coledocolitíase, sendo encaminhado para equipe de cirurgia para realização de colecistectomia. **Discussão:** A HPN é uma patologia hematológica rara e potencialmente fatal devido a hemólise, propensão a coagulação e falência da medula óssea. É caracterizada pelo desenvolvimento de mutações somáticas nas células tronco hematopoética e perda de função do gene fosfatidilinositol glicano classe A (PIG-A), necessário para a biossíntese de âncoras de glicosilfosfatidilinositol (GPI), o que, por fim, leva a deficiência de CD55 e CD59 na membrana celular, sendo então, reconhecido e destruído pelo sistema do complemento. Consequentemente, os pacientes com HPN se manifestam com hemólise intravascular crônica, acarretando sintomas de anemia, trombose (normalmente em locais atípicos, como veias mesentéricas ou hepáticas) e também sintomas inespecíficos associados à distonia de músculo liso, causando dor abdominal, disfunção erétil, insuficiência renal ou hipertensão pulmonar. A HPN pode se apresentar de forma isolada ou ainda associada à anemia aplástica e às síndromes mielodisplásicas. O diagnóstico de HPN é feito através da citometria de fluxo, evidenciando células com deficiência de CD55 e CD59 em sua membrana. Em relação ao tratamento, os inibidores do complemento que têm como alvo o complemento terminal são o tratamento de escolha para a HPN. O eculizumabe é um exemplo e constitui um dos principais tratamentos para a doença. **Conclusão:** Apesar da HPN ser uma patologia rara, ela deve ser investigada e descartada naqueles pacientes com anemia hemolítica crônica não autoimune refratários, visto que pode ser potencialmente fatal ao paciente.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.331>

IMPORTANCE OF FLOW CYTOMETRY IMMUNOPHENOTYPING IN THE DIAGNOSTIC ASSISTANCE OF ACUTE MEGAKARYOBLASTIC LEUKAEMIA

ACP Jesus ^{a,b}, ML Dumas ^c, FK Marques ^a,
LAC Teixeira ^c, LG Raimundo ^{b,c}

^a Pesquisa e Desenvolvimento, Instituto Hermes
Pardini, Vespasiano, Brazil

^b Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG),
Belo Horizonte, Brazil

^c Hematologia Especializada, Instituto Hermes
Pardini, Vespasiano, Brazil

Acute Megakaryoblastic Leukaemia (AMKL - FAB M7) is a rare hematological neoplasm that affects megakaryocytes. It accounts for 1% to 2% of adult AML cases, with an extremely poor prognosis, resulting in an overall survival of less than one year. While it was classified as AML-M7 by the French-American-British Group in 1985, its diagnosis has become more accurate with the development and application of flow cytometry immunophenotyping. According to the current WHO criteria, the diagnosis is established with the presence of $\geq 20\%$ blasts among nucleated cells in the bone marrow, with $> 50\%$ of these being of megakaryocytic lineage, expressing at least one or more of the platelet glycoproteins: CD41 (glycoprotein IIb), CD61 (glycoprotein IIIa), or CD42b (glycoprotein Ib). Between 20% and 30% of patients often present splenomegaly and hepatomegaly, without lymphadenopathy, although superficial lymphadenopathy has been described. Patients exhibit cytopenias, frequently thrombocytopenia, though some develop thrombocytosis. Megakaryoblasts are usually medium to large blasts, with round or slightly irregular or indented nuclei, fine reticular chromatin, and 1 to 3 nucleoli. The cytoplasm is basophilic, often agranular, and may show distinct blebs or pseudopod formation. We report a case of a 22-year-old male patient with fever, prostration, asthenia, dry cough, and abdominal pain radiating to the chest. Physical examination revealed splenomegaly and inguinal lymphadenopathy. The initial suspicion was primary mediastinal lymphoma due to chest imaging abnormalities. The patient had significant alterations in lactate dehydrogenase (LDH) and in complete blood count. The bone marrow was hypercellular, with hypoplasia of the erythroblastic, granulocytic, and megakaryoblastic series, and with the presence of 58.5% medium-sized cells, a high nucleus-to-cytoplasmic (N/C) ratio, euchromatin with presence of, sometimes irregular, nucleoli. Cytogenetic analysis revealed a complex karyotype with various numerical and structural alterations. BCR::ABL1 fusion research was negative. Immunophenotyping analysis showed large and medium-sized blasts with complex cytoplasmic characteristics, expressing myeloid phenotypic markers, and aberrant expression of CD7 and CD56 antigens, as well as CD41 and CD61. The key to diagnosing rare and challenging cases such as adult AMKL lies in correlating patient clinical information with robust laboratory test results that require in-depth knowledge, such as flow cytometry immunophenotyping. Furthermore, in these cases, physicians should have access to these test results as quickly

as possible to make timely and accurate therapeutic decisions.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.332>

LINFOMA T ANGIOIMUNOBLÁSTICO- RELATO DE CASO ÍNDICE E REVISÃO DO PERFIL IMUNOFENOTÍPICO

IS Barbosa, ACB Edir, C Miranda, J Facin,
M Castro, MDC Gonçalves, FB Patrício,
SK Nabhan, PZ Rebutini, AP Azambuja

Hospital de Clínicas da Universidade Federal do
Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brasil

Objetivo: Descrever um caso raro de linfoma de células T periférico subtipo Angioimunoblástico. **Caso clínico:** Paciente masculino, 83 anos, refere aparecimento de linfonodos em região cervical e axilar bilaterais, associado a episódios febris, perda ponderal (6 kg) além de prurido difuso com pápulas em tronco e membros, há cerca de 5 meses. No estudo radiológico foram encontrados linfonodos em região abdominal, mediastinal, axilares e cervical, sem esplenomegalia. Hemograma apresentava anemia e eosinofilia (Hb 10 g/dL; Leucócitos 9940/uL com eosinofilia (1292/uL) e 299.000 plaquetas). Citometria de fluxo de sangue periférico mostrou 0,8% de células linfóides com fenótipo anormal (menos de 200 células/uL). Realizada avaliação medular, que não apresentava alterações morfológicas, entretanto a análise imunofenotípica mostrou as mesmas células com fenótipo anormal (1,6% de linfócitos com CD3 e CD4 fracos, CD7 e CD8 negativas, porém com CD5, CD2 e CD45RO positivas) A marcação para CD10 também foi negativa. Com a suspeita clínica de neoplasia linfoproliferativa T foi realizada biópsia de linfonodo cervical. A citometria de fluxo do linfonodo mostrou as mesmas células linfóides de baixa complexidade, com fenótipo anormal, porém com positividade para CD2++, CD3++, CD4++, CD5++, CD28++, CD45++, CD45RO++, marcação fraca ou negativa de CD26, CD27, CD28 e positividade para CD259 (PD-1) em parte. A anatomia patológica mostrou proliferação linfóide atípica com proliferando ao redor dos vasos sanguíneos, e a imuno-histoquímica confirmou a suspeita de Linfoma T Angioimunoblástico (CD5 +, CD3+ fraco, CD4 positivo e KI67 superior a 70%). Após tratamento quimioterápico com MiniCHOP percebeu-se melhora significativa nas lesões cutâneas, assim como redução de tamanho de linfonodos palpáveis. **Discussão:** O Linfoma Angioimunoblástico de células T (AITL) é um subtipo de linfoma periférico de células T (PTCL) raro, que apresenta características patológicas e genéticas clínicas únicas, com curso agressivo e alta mortalidade. É responsável por 15-30% dos casos de PTCL e representa cerca de 12% de todos Linfomas não Hodgkin. A patogênese da AITL não é totalmente compreendida, mas suspeita-se que pode estar ligado a infecções virais, como o vírus Epstein-Barr (EBV). Clinicamente, os sintomas mais comuns apresentados são perda de peso não intencional, sudorese noturna, febre e o aparecimento de linfonodomegalias e esplenomegalia; erupções cutâneas observados em 20% a 50% dos pacientes com AITL. O fenótipo da célula do AITL caracteriza-se pela presença de CD3, CD4 e

CD10 positivos, com receptor de células T α - β e perda muitas vezes aberrante de CD5 e/ou CD7. A expressão de CD30 é observada em aproximadamente 20 % dos casos. Histologicamente há alterações morfológicas bastante sugestivas no linfonodo acometido que podem comprovar a suspeita clínica e laboratorial. **Conclusão:** Relatamos um caso raro de Linfoma T Angioimunoblástico em que a células de interesse foram suspeitadas na citometria de fluxo de sangue periférico, e posteriormente confirmadas pelo exame anatomopatológico.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.333>

CITOMETRIA DE FLUXO MULTIPARAMÉTRICA DE SANGUE PERIFÉRICO E LINFONODOS COMO AUXILIAR NO DIAGNÓSTICO DE LINFOMA T ANGIOIMUNOBLÁSTICO

AP Azambuja^a, F Gevert^b, DC Oliveira^b,
IS Barbosa^a, AP Percicote^b, PZ Rebutini^a,
L Costa^b

^a Hospital de Clínicas da Universidade Federal do
Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brasil

^b Hospital Nossa Senhora das Graças, Curitiba, PR,
Brasil

Introdução: O Linfoma de Células T Angioimunoblástico (LTAI) é um linfoma de células T foliculares auxiliares helper (TFH) maduras CD4 positivas, caracterizado por sintomas sistêmicos que podem mimetizar inúmeras outras condições clínicas. O diagnóstico é desafiador e requer uma conjunção de achados clínicos, laboratoriais e histopatológicos. A imuno-histoquímica (IHQ) pode demonstrar os marcadores de células T como CD3, CD2 e CD4, e a frequente perda de marcadores CD5 e/ou CD7. A expressão aberrante de CD10, CD25 e CD279 (PD1) podem auxiliar no diagnóstico diferencial de outros linfomas T. A expressão de CD30 é observada em aproximadamente 20% dos casos. Estes marcadores podem ser detectados pelo exame de imunofenotipagem por citometria de fluxo multiparamétrica (CFM), técnica que permite o encontro de pequenas quantidades de células patológicas. O objetivo deste estudo é descrever uma série de 8 casos de LTAI avaliados por CFM em amostras de biópsias de linfonodos (LN) e sangue periférico (SP). **Métodos:** 273 amostras de LN foram avaliadas entre 2019 e 2023 com o tubo screening LST (CD8, CD56, CD5, CD3, CD38, CD4, CD20, CD45 e cadeias leves kappa e lambda). As amostras com alteração de fenótipo dos linfócitos T eram complementadas por tubos que incluíam os anticorpos monoclonais anti-CD2, CD7, CD10, CD25, CD26, CD27, CD28, CD45RA, CD45RO, CD57, CD94, CD279, receptor TCR gama-delta, e avaliação do receptor do TRCBeta com o clone JOVI1 partir de 2021. **Resultados:** 8 amostras de biópsia de LN apresentaram fenótipo sugestivo de LTAI no período estudado (2,93%). A CFM mostrou percentuais variados de células linfoides anômalas de baixa complexidade, positivas para CD4++, CD3++ e CD2++ em 100% dos casos estudados. O CD7 foi positivo em 6/7 casos, CD5 (5/7 casos), CD28 e CD45RO em 4/7 casos, e marcação fraca ou

negativa de CD26, CD27 e CD45RA em todos os casos. Seis de 7 casos apresentaram positividade de moderada a forte para o antígeno anti-CD279 (PD1) e para CD10, ambos marcadores bastante específicos para o diagnóstico de LTAI. O CD30 foi parcial em 3 casos e o CD25 positivo fraco em todos os casos estudados. Três dos 8 casos foram avaliados pelo TRC Beta e todos eram totalmente negativos (não expressos), portanto clonais. Dos 8 casos estudados, cinco tiveram o SP avaliado previamente ou em conjunto, sendo possível detectar células anômalas em diferentes percentuais (0,2%, 4,0%, 13,0%, 15% e 23%). Todos os casos foram confirmados pelo exame anatomopatológico, com o encontro de infiltrados perivascular e IHQ sugestivos do LTAI. **Discussão:** O LTAI apresenta-se clinicamente com sintomas sistêmicos como linfonodomegalias generalizadas, hepatoesplenomegalia, rash pruriginoso, poliartrite, ascite, anemia e perda de peso. Os pacientes podem apresentar ainda uma disfunção imunológica secundária à neoplasia e hipergamaglobulinemia policlonal. Além do quadro heterogêneo e da dificuldade de suspeição clínica, o diagnóstico histológico também pode ser desafiador, pois os linfonodos perdem sua arquitetura devido ao infiltrado perivascular e neovascularização. Reportamos aqui uma série de 8 casos de LTAI avaliados por citometria de fluxo, sendo que a células de interesse foram documentadas tanto na biópsia de LN quanto no SP. Em pelo menos três dessas amostras de SP coletadas antes da biópsia, o fenótipo encontrado foi decisivo para a definição diagnóstica final. **Conclusão:** A CFM em amostras de sangue periférico e biópsia de linfonodo direcionada para as células linfoides T anormais positivas para CD4, CD10 e CD279 (PD1) pode auxiliar e suportar o diagnóstico do Linfoma T Angioimunoblástico.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.334>

USO DOS MARCADORES CD2 E CD25 POR CITOMETRIA DE FLUXO NO DIAGNÓSTICO DAS SÍNDROMES DE MASTOCITOSE SISTÊMICA

AP Azambuja^a, F Gevert^b, RO Merhy^b,
DC Oliveira^b, Y Schluga^a, L Costa^b, I Menezes^b,
R Marchesini^a

^a Hospital de Clínicas da Universidade Federal do
Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brasil

^b Hospital Nossa Senhora das Graças, Curitiba, PR,
Brasil

Introdução: A Mastocitose Sistêmica (MS) é um grupo heterogêneo de doenças caracterizado pela proliferação anormal e acúmulo excessivo de mastócitos em um ou mais órgãos. A pele é mais frequentemente acometida e os sintomas sistêmicos que ocorrem pela liberação de mediadores químicos ou decorrentes de infiltração orgânica. A morfologia da medula óssea mostra mastócitos com morfologia atípica (núcleo ovalado, formato alongado ou disformes, relativamente hipogranulares). A citometria de fluxo multiparamétrica (CFM) identifica e quantifica os mastócitos anormais pela

forte positividade do marcador CD117, expressão de CD203 e autofluorescência, e expressão anômala dos antígenos CD2, CD25 e CD59. Para o diagnóstico é necessária a presença de mastócitos anormais em biópsia tecidual, associados a um critério menor [morfologia atípica no mielograma, CD2 e/ou CD25 positivo na CFM, mutação 816V no C-kit e aumento da triptase sérica], ou três critérios menores. A MS é dividida em MS indolente (MSI) e MS associada a outras doenças hematológicas clonais (MS-DHC). Além dessas subclassificações, há ainda a Leucemia Mielomastocítica Aguda (LMMA), grupo extremamente raro de neoplasias caracterizadas pela presença de blastos com diferenciação mielomastocitária. **Objetivo:** Reportar casos de mastocitose para melhorar o entendimento da fisiopatologia e apresentação clínica deste grupo de doenças. **Métodos:** Análise retrospectiva de 24 casos de MS e 3 LMMA avaliados entre 2018 e 2023 na base de dados do laboratório, e comparação dos achados morfológicos e imunofenotípicos entre os pacientes com os dois tipos de mastocitose (MSI e MS-DHC). MSI (n = 13), idade 64 anos (19-76), sendo 5 com medula hiperclonal/eosinofilia e 8 com medula hipocelular; todas apresentam mastócitos atípicos e granulação aumentada nos granulócitos, aumento de eosinófilos e basófilos. Clinicamente foi reportada anemia ou mielodisplasia prévia em 5 casos, esplenomegalia em 4, e evolução para mastocitose agressiva em 3. MS-DHC (n = 9), idade 62 anos (41-77), sendo 2 LMA t(8;21), 2 LMA relacionadas a mielodisplasia, 2 SMD-EB2, 2 SMD hipoplásicas e uma ARSA, todos com displasia intensa nas três séries hematopoéticas e percentuais variados de blastos e mastócitos anormais. 3 LMMA, idade entre 16 e 58 anos; dois com t(8;21) e uma LMA M4 associada a SMD. **Resultados:** O percentual mediano de mastócitos na MSI foi de 0,15% (0,03 a 2,5%), semelhante ao reportado na literatura em mastocitose e controles normais. Já no grupo MS-DHC a mediana de mastócitos anômalos foi maior (0,7%, variando de 0,4 a 5,6%), com alterações displásicas mais frequentes. O percentual de células precursoras com diferenciação mieloide CD34+ foi 0,6% (0,1% a 0,85%) nas MSI, enquanto em MS-DHC a mediana foi 7,0% (1,5% a 26,4%). Em relação ao imunofenótipo, todos casos de MSI tinham CD25 positivo forte nos mastócitos, e 10 de 13 casos tinham CD2 expresso (CD25++CD2+). No grupo MS-DHC o CD25 foi fortemente expresso em 8 de 9 casos, porém o CD2 foi negativo/fraco em todos os casos (CD25++CD2- ou fraco). Já os casos de LMMA de novoapresentaram uma alta percentagem de mastócitos anormais (entre 4 e 23%), os quais foram considerados como blastos com diferenciação mastocitária (CD117++, CD203+, HLA-DR fraco), porém todos apresentaram CD2 e CD25 negativos/fracos. **Conclusão:** Apesar de não dispormos no serviço dos exames de dosagem da triptase ou mutação do cKit, consideramos que a presença de mastócitos fenotipicamente anormais na CFM associados a morfologia atípica são altamente sugestivos da doença. Assim, a expressão dos marcadores CD2 e CD25, o percentual de mastócitos anômalos e blastos, e história prévia de displasia medular são de grande auxílio no diagnóstico diferencial entre os subtipos de mastocitose sistêmica.

PESQUISA DE HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA EM PACIENTE COM AUSÊNCIA DE EXPRESSÃO DE CD157: RELATO DE CASO

NA Marcondes, MS Vieira, LS Martínez, FB Buttow, DCS Baranzelli, FB Fernandes

Laboratório Zanol, Porto Alegre, RS, Brasil

Introdução: A hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) é uma desordem hematológica rara causada por uma mutação somática no gene PIG-A. Essa alteração acomete as células-tronco hematopoéticas, causando a deficiência de proteínas ligadas ou ancoradas ao glicosilfosfatidilinositol (GPI) na superfície celular. A imunofenotipagem por citometria de fluxo (ICF) é o método mais apropriado para identificar células deficientes em GPI em paciente com suspeita de HPN, devendo avaliar os neutrófilos e, no mínimo, mais uma linhagem celular. A análise imunofenotípica pode ser realizada com os marcadores glicoforina A, CD45, CD64 e CD15, para identificar as populações celulares avaliadas, e com marcadores ligados ao GPI: aerolisina fluorescente (FLAER), CD157, CD59, CD14, CD16 e CD24. Os marcadores CD157 e FLAER permitem a avaliação simultânea de monócitos e neutrófilos. O diagnóstico de HPN requer a perda de duas estruturas ligadas a GPI nas linhagens de neutrófilos e monócitos. **Objetivos:** Relatar pesquisa de hemoglobinúria paroxística noturna em paciente com ausência de expressão de CD157 por imunofenotipagem por citometria de fluxo. **Relato de caso:** Paciente masculino, 72 anos, apresentando anemia (hemoglobina: 8,6 g/dL), encaminhado para pesquisa de HPN. Foi realizada ICF com os marcadores CD59 e glicoforina A para avaliar a população de hemácias e FLAER, CD157, CD15, CD64 e CD45 para avaliação de monócitos e neutrófilos. Os leucócitos expressavam FLAER, entretanto, a expressão de CD157 (clone SY11B5) foi negativa em todos os leucócitos, sendo confirmada em nova marcação. As hemácias expressavam normalmente CD59, assim como os monócitos possuíam expressão de CD14 e os neutrófilos de CD16 e CD24. Desta forma, a pesquisa de HPN do paciente foi considerada negativa. **Discussão e conclusão:** Raros casos de paciente sem HPN com expressão negativa ou heterogênea de CD157 já foram descritos e, apesar de não haver um entendimento consolidado sobre sua causa, alguns estudos apontam que este fenômeno pode estar associado a diferentes razões, como um polimorfismo na molécula de CD157 não detectado pelo clone de anticorpo SY11B5, com o uso de medicamentos, origem asiática e/ou positividade para o antígeno de superfície da Hepatite B. Tendo isso em vista, o presente relato reforça a necessidade da avaliação de pelo menos dois marcadores em neutrófilos e monócitos para a correta detecção de clones de HPN. Além disso, também sinaliza a possibilidade de ausência de expressão de CD157 pelos leucócitos, que sozinho não implica em diagnóstico de HPN, desde que os demais marcadores testados sejam expressos normalmente.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.336>

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.335>

DIAGNÓSTICO DE PROLIFERAÇÃO DE CÉLULAS DENDRÍTICAS PLASMOCITOIDES MADURAS ASSOCIADA A NEOPLASIA MIELOIDE POR IMUNOFENOTIPAGEM POR CITOMETRIA DE FLUXO: RELATO DE CASO

MS Vieira, NA Marcondes, LS Martínez,
FB Buttow, DCS Baranzelli, FB Fernandes

Laboratório Zanol, Porto Alegre, RS, Brasil

Introdução: A proliferação de células dendríticas plasmocitoides maduras (MPDCP) associada a neoplasia mieloide é uma proliferação clonal de células dendríticas plasmocitoides (pDCs) no contexto de neoplasias mieloproliferativas e mielodisplásicas, descrita como uma entidade a parte na 5ª edição da classificação da OMS de tumores hematopoiéticos e linfoides. Ocorre predominantemente em homens na média de idade de 69-72 anos, podendo apresentar manifestação cutânea. Seu diagnóstico por imunofenotipagem por citometria de fluxo (ICF) depende da identificação de $\geq 2\%$ de pDCs maduras na medula óssea (MO) e/ou sangue periférico, com expressão de CD123 e CD303, ausência de CD11c e expressão fraca ou ausente de CD56. A perda ou expressão aberrante de marcadores de diferentes linhagens é comum, caracterizando um imunofenótipo bastante variável. **Objetivos:** Relatar casos de pacientes com MPDCP associada a neoplasia mieloide identificada por imunofenotipagem por citometria de fluxo. **Relato de caso 1:** Paciente masculino, 82 anos, com pancitopenia. O medulograma foi compatível com síndrome mielodisplásica com excesso de blastos 1 (SMD-EB-1). A ICF de MO identificou população anormal (cerca de 4,2% do total de eventos) com expressão fraca de CD34, CD4 e CD45 e ausência de CD117 e CD56. Marcações adicionais revelaram expressão de HLA-DR, TCL1 citoplasmático e CD123, compatível com células dendríticas plasmocitoides maduras com expressão anormal de marcadores, que, associado ao medulograma, cumpre os critérios diagnósticos para MPDCP associada a neoplasia mieloide. **Relato de caso 2:** Paciente masculino, 77 anos, com histórico de mielodisplasia e suspeita de evolução para mielofibrose. O medulograma foi compatível SMD-EB-1 e a ICF de MO identificou população de cerca de 3,6% dos eventos com expressão fraca de CD4 e CD45 e parcial de CD10 e CD38; e ausência de CD56, CD34, CD117, CD3 e CD5. Marcações adicionais mostraram a expressão de HLA-DR, TCL1 fraco, CD123, CD7 parcial e CD2 parcial; e ausência de expressão de CD11c. Os achados do medulograma em conjunto com imunofenotipagem foram compatíveis com MPDCP associada a neoplasia mieloide. **Discussão e conclusão:** Diferentes hipóteses foram levantadas no caso 1 em relação à população anormal identificada, levando a marcações adicionais sob as suspeitas de basófilos com expressão inespecífica de CD4 e CD34, de células mieloides imaturas com imunofenótipo anormal ou de células de linhagem monocítica imaturas, descartadas pela expressão dos marcadores testados. Na semana seguinte, recebemos o caso 2. Por se tratar de um imunofenótipo com características semelhantes ao caso anterior, a primeira hipótese foi de pDCs, que se confirmou com marcações extras. A conclusão do exame no caso 1 foi consideravelmente mais desafiadora que no caso 2, necessitando a investigação de mais marcadores para excluir as hipóteses

formuladas. Isso demonstra que conhecer o imunofenótipo da MPDCP é útil para identificá-la com maior facilidade, possibilitando assim um correto diagnóstico, bem como permitindo redução de custos com marcações desnecessárias.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.337>

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DE LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA COM UMA TRANSLOCAÇÃO RARA VARIANTE: RELATO DE CASO

MS Vieira^a, NA Marcondes^a, LS Martínez^a,
FB Buttow^a, DCS Baranzelli^a, FB Fernandes^a,
LLA Silva^b, BM Ribeiro^b

^a Laboratório Zanol, Porto Alegre, RS, Brasil

^b Hospital São Lucas, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUC-RS), Porto Alegre, RS, Brasil

Introdução: A leucemia promielocítica aguda (LPA) corresponde a 5-8% das leucemias mieloide agudas (LMA) e é caracterizada pela proliferação de promielócitos anormais na medula óssea (MO) e/ou sangue periférico (SP) e alterações cromossômicas estruturais envolvendo gene RARA. O gene de fusão PML/RARA é o mais frequente, porém, cerca de 5% das LPA possuem fusão com outro gene que não o PML, nestes casos denominada LPA com uma translocação RARA variante. Morfologicamente, a LPA pode apresentar-se como sua variante hipergranular ou hipogranular. Bastões de Auer costumam ser visualizados, especialmente na LPA hipergranular. O imunofenótipo é caracterizado pela expressão de MPO citoplasmático, CD13, CD33 e CD117 e ausência de CD34 e HLA-DR. A expressão de CD34 é presente em cerca de 20-30% das LPA e está associada à expressão de CD2 e isoforma bcr-3. Outros marcadores são expressos infrequentemente. **Objetivo:** Relatar caso de LPA com fusão do gene ZBTB16/RARA expressando imunofenótipo característico de leucemia monocítica aguda e morfologia hipogranular. **Relato de caso:** Paciente do sexo feminino, 41 anos, hígida previamente e com dor abdominal há cerca de 2 semanas, internada por suspeita de leucemia aguda. Os exames mostraram anemia (Hb:7,1 g/dL), plaquetopenia (95.000/ μ L), leucocitose (110.100/ μ L) e 51% de blastos no SP, com fibrinogênio e provas de coagulação inalterados. Foram identificados 88,5% de blastos sem granulações grosseiras no medulograma e cerca de 90% de população anormal dentre o total de eventos na imunofenotipagem por citometria de fluxo de MO, expressando MPO citoplasmático heterogêneo, CD45, CD13, CD33 forte, CD34, CD117 parcial e fraco, CD38 e CD64; e expressão variável de CD14, CD11b, HLA-DR, CD36, CD15 e CD65, achados sugestivos de leucemia monocítica aguda. Iniciou-se protocolo de quimioterapia 7+3, porém paciente evoluiu em período de nadir com quadro de neutropenia febril e aspergilose angioinvasiva, sendo internada em unidade intensiva. Neste momento, o cariótipo revelou a translocação (11;17)(q23;q21), resultado da fusão do gene ZBTB16/RARA, consistente com o diagnóstico de LPA na forma variante. A paciente recuperou as contagens, porém por instabilidade hemodinâmica aguardou melhora

clínica para coleta de novos exames medulares, infelizmente evoluindo a óbito. **Discussão e conclusão:** A expressão de CD34, HLA-DR, CD15, CD65 e CD11b e de marcadores monocíticos (CD14, CD36 e CD4) é esperada para leucemia monocítica aguda e rara para LPA. A t(11;17) também é incomum, presente em <1% das LPA. Possui baixa responsividade à terapia com ATRA e ATO e relação com morfologia hipergranular e com ausência de bastões de Auer e de CD34 e HLA-DR. Em contrapartida, a expressão de CD34 identificada está associada a variante hipogranular, evidenciada no medulograma. É sabido que a pesquisa de mutações não é realizada para todas as LMA, pautando o diagnóstico exclusivamente em achados morfológicos e de citometria de fluxo. Todavia, apesar da importância da citometria no diagnóstico de leucemias agudas e, da LPA geralmente possuir um imunofenótipo distinto das demais LMA, uma série de combinações imunofenotípicas incomuns podem afetar a conclusão do exame, reforçando a necessidade de exames complementares integrados para um diagnóstico preciso e escolha da terapia apropriada.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.338>

PERFIL IMUNOFENOTÍPICO DAS DOENÇAS LINFOPROLIFERATIVAS CRÔNICAS NO ESTADO DO RIO GRANDE DO NORTE, NORDESTE, BRASIL.

RD Lima^a, IAF Bahia^a, FCM Theodoro^a, GHM Oliveira^b, O Cabra-Marques^c, AD Luchessi^a, RDA Soares^a, MDGP Araújo^b, RE Martins^a, GBC Junior^a

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

^b Hemocentro Dalton Cunha (HEMONORTE), Natal, RN, Brasil

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

Introdução: As doenças linfoproliferativas crônicas (DLPC) são consideradas um grupo heterogêneo de doenças caracterizadas pela expansão monoclonal e acúmulo de linfócitos aparentemente maduros, que apresentam vantagem proliferativa e/ou de sobrevivência sobre os linfócitos normais em diferentes órgãos como medula óssea, sangue periférico e linfonodos. Segundo a Organização Mundial da Saúde, que reflete o consenso internacional e se baseia em fatores patológicos, genéticos e clínicos, as neoplasias linfoproliferativas são classificadas de acordo com o estágio de maturação e a linhagem por meio da citometria de fluxo (CF). **Objetivos:** O objetivo deste estudo foi demonstrar o perfil diagnóstico imunofenotípico de pacientes com DLPC no Rio Grande do Norte, Brasil por CF. **Metodologia:** Foram investigados 884 pacientes com DLPC de ambos os sexos através da CF com painel de anticorpos monoclonais direcionados à DLPC. Além disso, outras informações do paciente, como idade, sexo e dados clínicos e hematológicos também foram coletadas. **Resultados:** Os resultados mostraram que 89,7% dos casos eram de células B (DLPC-B) e 10,3% de células T e natural killer (DLPC-T/NK). A

distribuição dos casos de DLPC-B foi a seguinte: 487, leucemia linfocítica crônica; 18, leucemia pró-linfocítica de células B; 25, Leucemia de células pilosas; 6, variante Leucemia de células pilosas; 6, Linfoma folicular leucemizado; 4, Linfoma esplênico com linfócitos vilosos; 33, Linfoma de células do manto; 4, Macroglobulinemia de Waldenstrom; 69, Mieloma múltiplo; 14, Leucemia de células plasmáticas; 11, linfoma de Burkitt e 117, linfoma não Hodgkin leucêmico. A distribuição de DLPC-T/NK foi a seguinte: 12, Leucemia linfocítica granular grande; 14, leucemia prolinfocítica de células T; 18, Leucemia de células T do adulto; 20, Síndrome de Sézary; e 24, linfomas periféricos de células T e 2, DLPC-NK (Tabela 1). **Discussão:** As DLPC-B são as mais comumente observadas correspondendo a mais de 85% de todos os casos e caracterizam-se pela presença de linfócitos B clonais com expressão de um único tipo de cadeia leve de imunoglobulina (kappa ou lambda) em proporção maior que 1/10, associou a forte positividade dos antígenos Pam-B como CD19, CD22 e CD20 e a ausência ou baixa expressão dos antígenos Pam-T. No entanto, outros antígenos como CD200, CD5, FMC7, CD79b e CD103, entre outros, podem estar presentes ou ausentes, caracterizando especificamente essas entidades como Leucemia linfocítica crônica (CD22+ fraco; CD200+, CD5+, FMC7-, CD79b-), células pilosas leucemia (CD22+ forte; FMC7+; CD79b+; CD5-; CD200-; CD103+; CD123+; CD11c+ e linfoma folicular (CD22+/CD20+ forte, CD10+, CD200-, CD79B+, FMC7+). T/NK-CLPD são menos frequentes e são caracterizados por a expressão dos antígenos Pan-T CD2, CD3, CD5, CD7, CD28 e TCL-1, com clonalidade evidenciada por forte positividade de TCR ab na maioria dos casos e aumento de linfócitos TCD4+ ou TCD8+ em uma proporção acima de 1:10 na maioria dos casos. Neste grupo, a leucemia de linfócitos granulares grandes (LGLG) caracterizada por infiltração periférica e medular de grandes células linfocíticas hipergranulares, compreendendo cerca de 2-5% dos casos, o mais comumente células T CD8+. **Conclusão:** Os resultados apresentados demonstram que a imunofenotipagem é uma técnica definidora para esclarecer o diagnóstico de pacientes com CPLD, a clonalidade também foi caracterizada com sucesso nos casos investigados de CPLP das linhagens B, T e NK.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.339>

PAPEL DA IMUNOFENOTIPAGEM POR CITOMETRIA DE FLUXO NA DETECÇÃO DE QUADROS INFLAMATÓRIOS E INFECCIOSOS: RELATO DE CASO CLÍNICO RARO

ML Dumas, TG Cruz, LAC Teixeira

Grupo Pardini, Belo Horizonte, MG, Brasil

Introdução: A técnica de imunofenotipagem por citometria de fluxo possui diversas aplicações clínico-laboratoriais, sendo considerada o padrão-ouro para o diagnóstico da maioria das doenças oncohematológicas. A utilização da citometria de fluxo para o diagnóstico e acompanhamento de quadros de infecção (viral e bacteriana) é ainda limitado à detecção de patógenos, avaliação do perfil imune linfocitário e avaliação de citocinas/quimiocinas pró-inflamatórias (CBA). **Objetivo:**

Relatar um caso clínico raro com detecção de alterações fenotípicas por citometria de fluxo em paciente com quadro reacional à infecção/inflamação crônica. **Metodologia:** Realização de imunofenotipagem multiparamétrica por citometria de fluxo em amostra de sangue periférico de paciente do sexo masculino, 69 anos de idade, com histórico de miocardite pós infecção viral (zika vírus) e abscesso dentário. A hipótese diagnóstica foi Leucemia Aguda e apresentava os seguintes sintomas clínico-laboratoriais: Dor torácica, dispneia, perda ponderal, febre alta, leucocitose com anemia (Hb: 9,1), neutropenia e monocitose, além da presença de células monocitoides atípicas circulantes. **Resultados:** Após análise celular realizada por citometria de fluxo e avaliação de 24 marcadores imunofenotípicos, foi constatada a presença de neutropenia com superexpressão do antígeno CD64 (receptor Fc de baixa afinidade para IgG) e monocitose madura (72,2%) com predomínio total de monócitos intermediários (CD14+/CD16+), os quais apresentam maior capacidade fagocitária, maior perfil pró-inflamatório e melhor eficácia na apresentação antigênica. Além disso, os monócitos apresentaram perda da expressão do antígeno CD13 (proteína de adesão célula-endotélio) e aumento do parâmetro de SSC-A (granulosidade citoplasmática). **Discussão:** O exame de imunofenotipagem por citometria de fluxo foi capaz de detectar alterações celulares e fenotípicas indicativas de resposta imune celular, mediada majoritariamente por monócitos/macrófagos, secundária a um quadro infeccioso/inflamatório crônico causado pela associação de miocardite e abscesso dentário. **Conclusão:** O presente trabalho sugere a importância do uso de citometria de fluxo como exame auxiliar em pacientes com suspeita de quadro reacional/infeccioso.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.340>

RELATO DE TRÊS CASOS DE SÍNDROME DE SÉZARY COM EXPRESSÃO ABERRANTE DO CD200

MDGP Araújo^a, IAF Bahia^b, RD Lima^b,
RE Martins^b, FCM Theodoro^b, RDA Soares^b,
LKF Silva^a, EC Bezerra^a, GHM Oliveira^a,
GBC Junior^{a,b}

^a Hemocentro Dalton Cunha (HEMONORTE), Natal, RN, Brasil

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

Objetivo: CD200 é um marcador celular empregado no diagnóstico de neoplasias linfoproliferativas de células B maduras (DLPC-B), sendo comumente usado nos painéis de triagem para avaliação de células B do sangue periférico nas doenças linfoproliferativas de células maduras (DLPCM). No entanto, existem relatos raros sobre a expressão do CD200 em neoplasias periféricas de células T. Alguns estudos demonstram que o CD200 pode ser expresso nas células T neoplásicas oriundas de Síndrome de Sézary (SS) por citometria de fluxo (CF). O Objetivo deste estudo foi investigar casos raros de SS com expressão aberrante do CD200 detectada pela CF. **Metodologia:** Avaliamos a expressão aberrante do CD200 por CF em

linfócitos T de sangue periférico em três pacientes com SS diagnosticados por CF com um painel de anticorpos monoclonais para DLPCM, que detectam antígenos Pam-T (CD3, CD5, CD7, CD2, TCD4, CD8, CD1a, CD28, TCL1, TCR alfa/beta e TCR gama/delta), Pam- B (CD19, CD20, CD22, CD23, IgM, anti-Kappa, anti-Lambda, CD200, CD79b, FMC7 e CD27, além do CD38, HLA-DR, CD10, CD81, CD138, CD16-56 e CD45). Paralelamente também coletamos dados clínicos e do leucograma para pesquisa de células de Sézary. **Resultados:** Todos os pacientes diagnosticados com SS apresentaram um imunofenótipo compatível para a doença, apresentando positividade para os antígenos T: CD2, CD3 (Fraco), CD5, CD3+/CD4+, TCR alfa/beta, TCL1 e CD28, negativo para o CD7, CD3+/CD8+ e antígenos relacionados a células B maduras. Também se observou elevada contagem de células de Sézary no sangue periférico. Esses três casos expressaram de forma aberrante o CD200 os quais apresentaram leucocitose com grande quantidade de células de Sézary circulantes. **Discussão:** Existem limitações nos estudos do marcador CD200 nas neoplasias de células T por CF. No entanto, apesar da baixa incidência de casos com esse fenótipo, identificamos a positividade do CD200 em um número significativo de pacientes investigado, 3/25 (12%). Este achado pode ser um indicativo adicional para o direcionamento do diagnóstico diferencial da doença assim como no estabelecimento de prognóstico, sendo necessária investigação de maior número de casos com este fenótipo. **Conclusão:** Nossos resultados enfatizam que a expressão CD 200 pode ser importante para a caracterização da doença.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.341>

AValiação DE ESTABILIDADE DE CÉLULAS PLASMÁTICAS EM MEDULA ÓSSEA POR CITOMETRIA DE FLUXO

I Sousa^a, CMR Franzon^a, AOM Wagner^a,
AMF Andrade^b

^a Laboratório Médico Santa Luzia, Dasa, Brasil

^b Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brasil

Introdução: As células plasmáticas (PC) são sensíveis e podem se deteriorar rapidamente após a coleta da amostra ou devido ao seu manuseio adverso. Quando existe a possibilidade de processamento da amostra com tempo acima de 24 horas após a coleta, é importante verificar se as PC se mantêm estáveis. O objetivo desse estudo foi definir a estabilidade das PC em medula óssea (MO) em até 48 horas após a coleta da amostra através da avaliação dos marcadores plasmocitários CD38 e CD138. **Materiais e métodos:** Foram avaliadas 19 amostras de MO (sem uso de meio conservante) nos tempos 0, 24h e 48h, coletadas em anticoagulante EDTA e armazenadas a 4 °C antes do processamento e marcação. Para definir a estabilidade dessas amostras, foi avaliado o MFI (intensidade média de fluorescência). Os protocolos de preparação/marcação das amostras foram realizados com base nos marcadores para o painel de triagem de gamopatia monoclonal, a aquisição em equipamento FACS CANTO II e FACS Lyric e a análise de dados realizada com software Infinicyt. Análise

estatística feita através do Paired t-test, considerando resultados estatisticamente significativos aqueles com $p < 0,05$. **Resultados e discussão:** Segundo o *Clinical Flow Cytometric Analysis of Neoplastic Hematolymphoid Cells; Approved Guideline-Second Edition*, amostras de MO coletadas em anticoagulante EDTA devem ser analisadas dentro de 12 a 24 horas, mas diante dos desafios de serviços de citometria de fluxo centralizados, existe a necessidade de transportar e armazenar essas amostras por mais tempo. Para avaliar o impacto do transporte e armazenamento de MO nas PC, os MFIs dos marcadores CD38 e CD138 foram analisados. Ambos marcadores não apresentaram diferença significativa entre os tempos avaliados. Já na avaliação das PC anormais apenas, o marcador CD138 apresentou $p < 0,05$ entre os tempos 0-48h. Esse dado é concordante com dados da literatura que indicam que PC anormais podem apresentar expressão reduzida de CD138 conforme ocorre perda de viabilidade das células após a coleta de MO, bem como a diminuição da frequência dessas células e de PC normais. **Conclusão:** Diante dessas observações, concluiu-se que as células plasmáticas (normais e anormais) podem ser avaliadas pelo CD38 em até 48h sem alteração significativa na avaliação de MFI, permitindo que a citometria de fluxo auxilie de forma confiável e efetiva no diagnóstico laboratorial de gamopatias monoclonais.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.342>

APLICAÇÃO DO SCORE DE OGATA NO DIAGNÓSTICO DE NEOPLASIAS MIELODISPLÁSICAS EM LABORATÓRIO DE CITOMETRIA DE FLUXO

NNN Martins^{a,b}, BAM Azevedo^{a,b}, DC Diniz^a,
MLS Calixto^a, MJ Silva^a, NL Cassia^a,
HHS Silva^a, AFDA Pinto^b, FL Nogueira^{b,c},
DMV Avelar^a

^a Laboratório de Citometria de Fluxo, Hematológica/Oncoclínicas, Belo Horizonte, MG, Brasil

^b Hematológica/Oncoclínicas, Belo Horizonte, MG, Brasil

^c Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

Introdução: O diagnóstico da neoplasia mielodisplásica (SMD) é desafiador na ausência de marcadores específicos (como aumento de número de blastos/sideroblastos em anel ou cariótipo definidor) e do acesso universal à análise molecular por NGS. Nesses casos, o diagnóstico baseia-se em achados morfológicos que exigem experiência do examinador e apresentam alto grau de discordância entre avaliadores. O Score de Ogata é baseado em parâmetros de citometria de fluxo e já foi demonstrado que quando maior ou igual a dois apresenta sensibilidade e especificidade de aproximadamente 70% e 90% no diagnóstico de SMD. **Objetivo:** Primário: Validação do Score de Ogata no diagnóstico de SMD no laboratório de citometria de fluxo da clínica Hematológica/Oncoclínicas. Secundários: Avaliação da concordância de achados morfológicos de displasia em mielograma entre dois examinadores; correlação entre

achados morfológicos de displasia e assincronismos de maturação séries eritrocítica e granulocítica em análise imunofenotípica. **Métodos:** O Score de Ogata é calculado em todos os pacientes com informe de citopenias, suspeita ou diagnóstico de SMD ou SMD/Mieloproliferativas e é realizado no laboratório desde 2022. Foram recolhidos de janeiro a julho de 2023 dados demográficos, morfológicos de dois analisadores, de citometria de fluxo, de biópsia de medula óssea, citogenética, NGS, diagnóstico final, R-IPSS e tratamento. Os dados de 2022 estão sendo processados. **Resultados:** 51 pacientes analisados, 56% do sexo masculino com mediana de idade de 64 anos. As indicações de estudo medular foram: neutropenia (1,9%), plaquetopenia (11,8%), diagnóstico prévio de SMD (11,8%), anemia (11,8%), bicitopenia (11,8%), pancitopenia (17,6%), suspeita de SMD (23,5%) e LMMC (9,8%). Obtivemos diagnóstico final de 33 pacientes, sendo que 42,4% foram de SMD, desses apenas 5 com cariótipo e 1 com NGS definidores. Considerando todos os casos, a concordância de achado de displasia $\geq 10\%$ das células em série eritrocítica, granulocítica e megacariocítica entre os dois analisadores foi de 83%, 88% e 76,4% respectivamente. Dentre os pacientes com diagnóstico de SMD a concordância de achado de displasia $\geq 10\%$ das células em série eritrocítica, granulocítica e megacariocítica foram de 100%, 93% e 77%. Já entre os pacientes sem diagnóstico de SMD, a concordância de ausência de displasia significativa das séries eritrocítica, granulocítica e megacariocítica foi de 100%, 100% e 80% respectivamente. A concordância entre achados de displasia significativa e distúrbio de maturação na citometria da série eritrocítica e granulocítica foi de 74,5% e 78,4%, respectivamente. A sensibilidade do Score de Ogata ≥ 2 foi de 60% e especificidade de 61,6% no diagnóstico de SMD. **Discussão:** a análise interina dos dados demonstra concordância satisfatória da avaliação de displasia em mielograma, porém menor em série megacariocítica que é a mais específica para diagnóstico de SMD. Já a correlação entre achados de displasia na morfologia e distúrbio de maturação na citometria são insatisfatórios podendo demonstrar que os métodos são complementares. O Score de Ogata ≥ 2 apresentou tanto sensibilidade quanto especificidade abaixo do descrito na literatura. **Conclusão:** tais achados demonstram a complexidade no diagnóstico de SMD e necessidade de implementação universal de ferramentas mais assertivas para diagnóstico como a análise molecular por NGS.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.343>

IMPORTÂNCIA DA EXPRESSÃO DO CD200 POR CITOMETRIA DE FLUXO NO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE DOENÇAS LINFOPROLIFERATIVAS CRÔNICAS NO RIO GRANDE DO NORTE

RE Martins^a, IAF Bahia^a, FCM Theodoro^a,
GHM Oliveira^b, MDGP Araújo^b, RDA Soares^a,
RD Lima^a, DGB Albuquerque^b, AFA Dantas^a,
GBC Junior^{a,b}

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

^b Hemocentro Dalton Cunha (HEMONORTE), Natal, RN, Brasil

Objetivos: O diagnóstico da Leucemia, em destaque, das Doenças Linfoproliferativas Crônicas (DLPC) é estabelecido através de critérios patológicos, genéticos e clínicos. As neoplasias linfoproliferativas são categorizadas com base na maturação e linhagem das células. A Citometria de Fluxo (CF) permite a detecção da sinalização de proteínas de superfície em células neoplásicas. Dentre essas proteínas, a expressão do CD200 pode ser identificada nessas células. O Antígeno CD200, (MRC OX-2), apresenta importância significativa diagnóstica e prognóstica na caracterização das neoplasias linfoides, particularmente nas Doenças Linfoproliferativas Crônicas de Células (DLPC-B), sendo expressos em linfócitos B maduros. O objeto deste estudo foi demonstrar a expressão do CD200 em linfócitos neoplásicos oriundos de DLPC-B no Estado do Rio Grande do Norte. **Metodologia:** Foi realizado um estudo retrospectivo, utilizando dados do HEMONORTE, no período de 2004 a 2022. No qual, avaliamos a expressão do CD200 por citometria de fluxo (CF) em linfócitos de sangue periférico em 604 pacientes com DLPC-B com um painel de anticorpos monoclonais (AcMo) que detectam antígenos Pam-T (CD3, CD5, CD7, CD2, TCD4, CD8, CD1a, CD28, TCL1, TCR alfa/beta e TCR gama/delta), Pam- B (CD19, CD20, CD22, CD23, IgM, anti-Kappa, anti-Lambda, CD200, CD79b, FMC7 e CD27, além do CD38, HLADr, CD10, CD81, CD138, CD16-56 e CD45. Paralelamente também coletamos dados clínicos e hematológicos desses indivíduos. **Resultados:** Do total, 488 pacientes (80,63% do casos) eram LLC-B que se destacaram pelo imunofenótipo característico: CD19+/CD5+/FMC7-/CD79b-/ IgM+/IgD+, exibindo caracteristicamente o CD200 positivo em sua totalidade dos casos. **Discussão:** Na LLC, CD200 é consistentemente expresso, tornando-se um marcador valioso para distinguir LLC de outras doenças linfoproliferativas. Notavelmente, a expressão de CD200 é mantida na LLC, mesmo em casos com imunofenótipos atípicos. Isso sugere sua utilidade diagnóstica em casos indeterminados. Além disso, quase todas as leucemias linfoblásticas precursoras de linfócitos B (LLA-B) expressam CD200, com níveis de expressão variáveis em comparação com progenitores normais de células B. Mais de 70% dos mielomas de células plasmáticas (MCPs) também expressam CD200, e sua ausência no MCP pode estar associada a doenças mais agressivas. **Conclusão:** Desta forma, conclui-se que o CD200 tem implicações diagnósticas e potencialmente prognósticas em neoplasias linfoides. Sua expressão diferencial na LLC, mesmo em casos atípicos, destaca seu valor diagnóstico. Além disso, os padrões de expressão de CD200 em LLA-B, MCP e LLA-T fornecem *insights* sobre possíveis alvos terapêuticos e marcadores de progressão da doença.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.344>

CARCINOMA TÍMICO: ESTUDO DIAGNÓSTICO POR CITOMETRIA DE FLUXO E IMUNO-HISTOQUÍMICA

JGR Santos^a, MC Goncalves^b, DC Daniel^a, TP Silva^a, ACT Silva^a, TT Takao^a, AF Sandes^a, MCA Silva^a, CRGCM Oliveira^b, MV Gonçalves^a

^a Grupo Fleury, São Paulo, SP, Brasil

^b Hospital Sírio Libanês, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: O carcinoma do timo é um tumor epitelial tímico raro, caracterizado por morfologia celular anômala, agressividade e formação precoce de metástases. Clinicamente, pode manifestar-se por sintomas relacionados a crescimento local, metástases ou síndromes paraneoplásicas. O diagnóstico, além de exames de imagem, envolve anatomopatológico (AP) (com múltiplas apresentações histológicas possíveis) e imuno-histoquímica (IH) da lesão, com demonstração de marcadores como: TdT (-), CD5+, CD117+, mTAP(-), BAP1(-) e GLUT1+. O uso de imunofenotipagem por citometria de fluxo (CMF) é pouco descrito neste contexto. **Objetivo:** Descrever um caso de carcinoma tímico avaliado por citometria de fluxo multiparamétrica. **Relato de caso:** Paciente de sexo feminino, 70 anos, apresentando um diagnóstico de linfoma B há 5 anos, retorna com linfonodomegalia cervical esquerda 3cm e hemograma: Hb = 10,7 g/dL, Leucócitos = 9060/mm³, linfócitos = 2750/mm³ e plaquetas = 205.000/mm³. Foi encaminhada biópsia do linfonodo para CMF, AP e IH. A CMF (BD Facslyric, 8 cores) utilizou os seguintes marcadores para estudo: CD19, CD20, Kappa, Lambda, CD3, CD4, CD5, CD8, TCR gama/delta, CD56, CD15, CD64, CD45, CD38, CD30, CD40, CD95, CAM 5.2, CD81 e CD71. O perfil Imunofenotípico apresentou 43% de linfócitos B maduros policlonais, com relação entre cadeias leves de imunoglobulinas de superfície Kappa/Lambda 1:1; 52% de linfócitos T maduros, sendo que 41% expressam CD4 e 10% expressam CD8, relação CD4/CD8 = 4,1; e 1,5% de linfócitos NK. Observou-se também a presença de 3% de células não hematopoéticas que expressaram CD5, citokeratina (CAM5.2), CD81, CD40 e CD95 e não expressaram marcadores hematopoéticos CD3, CD19, CD20 e CD45. A resolução clínica, veio com o AP+IH, onde o resultado foi positivo para os marcadores: P63, CK5/6, CD5, CD117 e negativo para TTF1, favorecendo carcinoma tímico metastático do tipo de células escamosas. **Discussão:** Casos de Carcinoma do Timo são raros e sua análise por CMF são ainda mais infrequentes. No entanto, a CMF apresenta grande valor ao excluir diagnósticos diferenciais como linfomas e leucemias, e eventualmente detectando tumores não hematopoéticos. Os estudos AP e IH permite o diagnóstico final e sua diferenciação de carcinoma metastático (especialmente pulmão), timoma, tumor de células germinativas e linfomas, como o difuso de grandes células B. Em conjunto, estas técnicas permitem o diagnóstico final mais acurado e rápido, e favorecem a implantação de tratamento precoce e assertivo. **Conclusão:** O diagnóstico de

carcinoma tímico é raro e desafiador, ainda mais em casos extra-tímicos como este. A estratégia multidisciplinar, empregando marcadores específicos por meio de CMF e IH, a eliminação de linhagens hematopoéticas e a análise anatomicopatológica, constituem ferramentas de grande relevância para um diagnóstico mais preciso.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.345>

REVISÃO DA ABORDAGEM DO CD38 MULTIEPÍTOPO NA DETECÇÃO DE DRM APÓS TERAPIA COM DARATUMUMABE EM MIELOMA MÚLTIPLO

TT Takao, YH Maekawa, ACT Siva, RG Silva,
DC Daniel, MC Bruno, JG Rodrigues,
MV Gonçalves, MCA Silva, AF Sandes

Grupo Fleury, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: O mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia hematológica desafiadora devido à complexidade do diagnóstico e tratamento. O daratumumabe, um anticorpo direcionado ao CD38 em plasmócitos, transformou o tratamento do MM. Contudo, pode dificultar a avaliação da doença residual mínima (DRM) via citometria de fluxo. Reconhecendo essa interferência, o Consórcio EuroFlow desenvolveu uma abordagem contendo o CD38 multiepítipo, visando detectar com precisão várias partes da molécula CD38. Este estudo examina a eficácia dessa abordagem frente ao efeito do daratumumabe na identificação de plasmócitos (PC). **Métodos:** De out/22 a jul/23, 75 amostras de medula óssea foram analisadas usando a citometria de fluxo de 8 cores e o kit MM-MRD da Cytognos. Esse kit inclui antígenos como CD38 multiepítipo, CD138, e outros, além de Ig Kappa e Ig Lambda intracitoplasmáticos. Os PCs são identificados por expressões fortes de CD38 e CD138, expressão monotípica da cadeia leve e fenótipos aberrantes. Para ampliar a sensibilidade, usou-se a técnica de bulklysis. A análise foi feita no software Infinicyt, avaliando a intensidade média de fluorescência e índice de marcação (stain index) para CD38. O SI classifica: <3 indica sobreposição; 3-10, separação moderada; >10, distinção clara entre populações. **Resultados:** Pacientes com MM foram divididos em quatro grupos: 1. Diagnóstico inicial (n = 26); 2. DRM pós-tratamento com DARA (n = 16); 3. DRM após última dose de DARA há > seis meses (n = 5); 4. DRM após regimes sem DARA (n = 28). No grupo 2, notou-se diminuição na expressão do CD38 multi-epítipo em PC clonais e normais, em comparação aos grupos 1 e 4. Por outro lado, pacientes que obtiveram DRM após um intervalo > 6 meses do último uso de DARA exibiram expressão de CD38 análoga aos grupos de diagnóstico e tratamento padrão. Quanto à intensidade média de fluorescência (IMF) para as subpopulações avaliadas, os valores para PC clonais, PC normais residuais e hematogônias foram, respectivamente: Grupo 1: 25.671, 34.159 e 4.300; Grupo 2: 3.057, 4.114 e 681; Grupo 3: 29.291, 40.839 e 3.637; Grupo 4: 12.951, 38.063 e 3.066 ($p < 0,001$). Notavelmente, a expressão do antígeno CD38 em pacientes após terapia com DARA não possibilitou uma distinção adequada dos plasmócitos em relação a outras populações da medula óssea, conforme

evidenciado pelo stain index. Valores para PC clonais e PC normais residuais foram: Grupo 1: 41,8 e 56,1; Grupo 2: 3,9 e 7,3; Grupo 3: 36 e 56; Grupo 4: 20,3 e 62,7 ($p < 0,001$). **Discussão:** Os resultados obtidos levantam uma questão fundamental sobre a eficácia da abordagem do CD38 multiepítipo na avaliação de DRM. Embora a estratégia do Consórcio EuroFlow incorpore outros marcadores que permitam a identificação de PCs mesmo na ausência de expressão de CD38 (como CD138 e Igs de cadeia leve), situações como tempo de coleta > 24h, celularidade e viabilidade da amostra podem comprometer essa análise. É crucial que futuras investigações se aprofundem em métodos alternativos ou refinamentos na técnica atual para garantir a avaliação adequada da DRM em pacientes com MM tratados com daratumumabe. Além disso, pode ser proveitoso investigar o tempo exato necessário para a normalização da expressão de CD38 após a cessação do daratumumabe, bem como entender os mecanismos subjacentes a essas mudanças.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.346>

DESAFIOS NO DIAGNÓSTICO: LEUCEMIA DE PLASMÓCITOS COM ASPECTO BLASTOIDE MIMETIZANDO LEUCEMIA AGUDA

ACT Silva, JGR Santos, YH Maekawa, TT Takao,
MCA Silva, MV Gonçalves, AF Sandes

Grupo Fleury, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A leucemia de plasmócitos (LP) é uma forma rara e agressiva de mieloma múltiplo caracterizada por um número significativo de plasmócitos (PC) no sangue periférico. Distinguir a LP de outras neoplasias hematológicas, especificamente leucemia aguda, pode ser desafiador devido às características clínicas e morfológicas que podem ser sobrepostas em alguns casos. Um diagnóstico precoce e preciso é fundamental para planejamento terapêutico adequado. **Relato de caso:** Mulher, 70 anos, apresentando hemograma de outro serviço com descrição de linfocitose com presença de linfoblastos. Exames laboratoriais mostravam um nível de hemoglobina de 10,6 g/dL, contagem de leucócitos de 15.170/uL e contagem de plaquetas de 67.000/uL. Enviado material de sangue periférico (SP) para realizar citometria de fluxo para confirmação de leucemia aguda. No entanto, a imunofenotipagem revelou a presença de 66% (10.027/uL) de células que expressavam CD38, CD138 e cadeia leve kappa intracitoplasmática, enquanto não expressavam CD19 e CD20 – um perfil consistente com plasmócitos clonais. O esfregaço de sangue periférico foi reexaminado, revelando algumas células com alta relação núcleo-citoplasmática e nucléolo evidente, o que levou a suspeita inicial de leucemia aguda. No entanto, uma boa parte das células apresentavam núcleo excêntrico, citoplasma basofílico e um halo perinuclear - características consistentes com plasmócitos circulantes. Com esses achados, foi estabelecido um diagnóstico de leucemia de plasmócitos. **Discussão:** Este caso destaca os desafios diagnósticos apresentados pela LP em casos que apresentem semelhanças morfológicas com leucemia aguda. Um diagnóstico errôneo pode resultar em tratamento inadequado,

ênfatisando a importância de avaliações diagnósticas completas para suspeitas de neoplasias hematológicas. O marco diagnóstico da LP é a presença de >5% de plasmócitos clonais no sangue periférico. A citometria de fluxo desempenha um papel crucial na confirmação do diagnóstico, como foi evidente em nosso caso. Além disso, a eletroforese de proteínas séricas pode identificar proteínas monoclonais, apoiando ainda mais o diagnóstico. O tratamento de LP tem evoluído com os avanços nas terapias direcionadas e combinadas. Quimioterapia em altas doses, seguida de transplante autólogo de células-tronco, tem sido considerada uma abordagem preferida para pacientes elegíveis. Agentes novos, como inibidores de proteassoma, drogas imunomoduladoras e anticorpos monoclonais demonstraram eficácia e estão sendo incorporados aos regimes de tratamento. **Conclusão:** Este caso destaca as possíveis armadilhas no diagnóstico de neoplasias hematológicas baseado apenas em características morfológicas. Uma abordagem diagnóstica abrangente, integrando morfologia, citometria de fluxo, citogenética e correlação clínica, é essencial para uma caracterização precisa da doença. A leucemia de plasmócitos, embora rara, deve ser considerada nos diagnósticos diferenciais ao se deparar com células que lembram blastos no sangue periférico. Um diagnóstico rápido e preciso abre o caminho para intervenções terapêuticas oportunas e eficazes, melhorando, em última instância, os desfechos dos pacientes.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.347>

RELEVÂNCIA DOS NOVOS ANTÍGENOS DE DIFERENCIAÇÃO LEUCOCITÁRIA DO HLDA9 NO DIAGNÓSTICO E MONITORAMENTO DE NEOPLASIAS DE CÉLULAS B MADURAS CD5-POSITIVO, LINFOMAS VILOSOS E NEOPLASIAS PLASMOCITÁRIAS.

RG Souza ^{a,b}, AT Chereghini ^{a,b}, YH Maekawa ^b, AF Sandes ^{a,b}

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

^b Grupo Fleury, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A citometria de fluxo é amplamente utilizada na avaliação das neoplasias linfoproliferativas, permitindo o diagnóstico, classificação e monitoramento da efetividade do tratamento. Entretanto, algumas neoplasias de células B maduras apresentam importante sobreposição imunofenotípica, o que dificulta a correta classificação. O 9º Workshop Internacional em Antígenos de Diferenciação Leucocitária Humana (HLDA9) descreveu dezoito novas moléculas expressas em linfócitos B. O conhecimento do padrão de expressão dessas novas proteínas pode trazer informações importantes para a avaliação diagnóstica, na detecção de imunofenótipos aberrantes para o estudo de doença residual mínima e para o desenvolvimento de novas terapias com anticorpos monoclonais alvo dirigido. No entanto, dados sobre a expressão desses novos marcadores nas neoplasias de células B maduras ainda são escassos na literatura. **Objetivos:** caracterizar a expressão dos novos marcadores de células B descritos no HLDA9

durante a diferenciação linfocitária B em amostras normais e avaliar seu papel no diagnóstico e classificação de neoplasias de células B maduras CD5-positivo, linfomas vilosos e neoplasias plasmocitárias e linfoplasmocíticas. **Materiais e métodos:** a expressão dos antígenos CD210a, CD215, CD270, CD307a, CD307b, CD307c, CD307d, CD351, CD352, CD353, CD354, CD355, CD357, CD358, CD360, CD361, CD362 e CD363 foi avaliada em subpopulações de linfócitos B (células B precursoras, linfócitos B transicionais, naïve, memória e plasmócitos) em sangue periférico e medula óssea de indivíduos saudáveis e pacientes com neoplasias de células B maduras através de citometria de fluxo multiparamétrica de oito cores. **Resultados:** Em amostras normais, os antígenos CD307b, CD361 e CD352 apresentaram expressão moderada a elevada em linfócitos B, enquanto os antígenos CD361 e CD352 eram fortemente expressos em plasmócitos. Os demais marcadores mostraram baixa intensidade de expressão. A análise univariada identificou expressão diferencial dos antígenos CD307a, CD353, CD361, CD352, CD360 e CD354 entre subpopulações de células B maduras normais. Pacientes com LLC apresentaram menor intensidade de expressão dos antígenos CD270, CD352 e CD351, enquanto exibiram hiperexpressão dos antígenos CD307a, CD307b e CD307c. Em pacientes com linfoma do manto, os antígenos CD270, CD352, CD307a e CD307b apresentaram expressão mais fraca, enquanto o antígeno CD353 exibiu um discreto aumento de expressão. Na HCL, os antígenos CD210a, CD352 e CD361 mostraram hiperexpressão nas células B neoplásicas. Em relação aos plasmócitos, o antígeno CD352 apresentou diferenças significativas entre os grupos estudados. A análise também revelou a utilidade do antígeno CD361 na identificação de plasmócitos anômalos após tratamento com daratumumabe. **Conclusão:** Nossos resultados mostram que os novos marcadores do HLDA9 podem ser úteis na identificação de células B neoplásicas e na caracterização de imunofenótipos anômalos. A aplicação desses marcadores pode ajudar na distinção entre diferentes subtipos de neoplasias de células B maduras, contribuindo para aprimorar o diagnóstico e o tratamento desses pacientes.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.348>

CARACTERIZAÇÃO DE ANTÍGENOS DA LINHAGEM B DO HLDA9 EM LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA B E NEOPLASIAS DE CÉLULAS B MADURAS CD5-/CD10+ E CD5-/CD10-: AVANÇOS NA DIFERENCIAÇÃO DE NEOPLASIAS LINFOPROLIFERATIVAS B

AT Chereghini ^{a,b}, RG Souza ^{a,b}, YH Maekawa ^b, AF Sandes ^{a,b}

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

^b Grupo Fleury, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A citometria de fluxo multiparamétrica é uma ferramenta essencial na análise de neoplasias linfoproliferativas, viabilizando diagnóstico, classificação e monitorização da resposta terapêutica. Todavia, determinados subtipos de neoplasias de células B maduras manifestam uma

sobreposição fenotípica notável, complicando uma classificação acurada. A 9ª Conferência Internacional sobre Antígenos de Diferenciação Leucocitária Humana - H LDA9 elencou 18 inovadores antígenos de linhagem B. O discernimento do padrão de expressão destes marcadores recentes pode proporcionar insights cruciais para avaliações diagnósticas e classificação, bem como favorecer a detecção de fenótipos atípicos em análises de doença residual mensurável. Contudo, dados acerca da expressão destes marcadores em neoplasias linfoproliferativas B são ainda incipientes na literatura. **Objetivos:** o presente estudo tem como objetivo caracterizar a expressão dos novos antígenos linfoides B nos diferentes subtipos das células B em amostras não-neoplásicas, além de analisar seu papel na avaliação diagnóstica e classificação de neoplasias de células B precursoras e neoplasias de células B maduras CD10-positivo e CD5-negativo/CD10-negativo. **Materiais e métodos:** a expressão dos marcadores CD210a, CD270, CD215, CD307a, CD307b, CD307c, CD307d, CD354, CD355, CD357, CD358, CD351, CD352, CD353, CD360, CD361, CD362 e CD363 foi avaliada por citometria de fluxo multiparamétrica nos diferentes compartimentos de linfócitos B (células B precursoras I e II, linfócitos B transitórios, naïve, memória e plasmócitos) no sangue periférico de indivíduos saudáveis e medula óssea não-neoplásicas, e nos linfócitos clonais de pacientes com diagnóstico de neoplasias de células B. **Resultados:** em amostras não-neoplásicas, os linfócitos B expressaram os marcadores CD307b, CD361 e CD352 com moderada a elevada intensidade, enquanto os plasmócitos apresentaram expressão elevada dos antígenos CD352 e CD361. Durante a maturação das células B na medula óssea, os marcadores CD270, CD307a, CD307b e CD352 aumentaram progressivamente, sendo o CD352 o mais distintivo e com um padrão análogo ao antígeno clássico CD20. Dez antígenos apresentaram hiperexpressão na LLA-B quando comparados ao grupo controle normal. A expressão aberrante de CD307b permitiu a distinção entre células leucêmicas e células hematopoéticas normais. Em neoplasias de células B maduras CD10-positivo e CD5-negativo, foram identificados marcadores com expressões antigênicas divergentes em relação aos linfócitos B maduros normais. Nas neoplasias de células B maduras CD10+ (LB, LDGCB-CG e LF), os antígenos CD307b e CD307d apresentam maior intensidade de expressão no LF, em comparação com LB e LDGCB-CG. Na análise entre LLA-B e LB, seis antígenos (CD307b, CD210a, CD307a, CD307c, CD352 e CD354) tiveram uma expressão que diferencia entre esses dois subtipos. Já nas neoplasias CD10-negativo, os antígenos CD215, CD355 e CD361 exibem padrões de expressão distintos entre os casos de LDGCB-ABC, HCL e LLP. **Conclusão:** Nossos achados indicam que os novos antígenos B descritos no H LDA9 podem ser úteis na identificação de linfócitos B neoplásicos e na caracterização de fenótipos atípicos. A aplicação desses antígenos pode auxiliar na distinção entre diferentes subtipos de neoplasias linfoproliferativas B, contribuindo para aperfeiçoar a avaliação diagnóstica e o monitoramento destes casos.

LEUCEMIA LINFOIDE CRÔNICA E OUTRAS DOENÇAS LINFOPROLIFERATIVAS CRÔNICAS

CARACTERIZAÇÃO DOS EFEITOS ANTINEOPLÁSICO DE UM POTENCIAL INIBIDOR HÍBRIDO PARA HDAC E BTK EM LEUCEMIA LINFOIDE CRÔNICA (LLC): EXPLORANDO SINERGIAS TERAPÊUTICAS COM VENETOCLAX

ADMB Garnique^a, JAEG Carlos^a, K Lima^a, NS Parducci^a, MT Tavares^b, KB Waitman^b, LV Cost-Lotufo^a, R Paris-Filho^b, JA Machad-Neto^a

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

^b Departamento de Farmácia, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

A Leucemia linfóide crônica (LLC) é uma condição caracterizada pelo aumento na produção de linfócitos B maduros CD5 + no sangue, medula óssea, baço e tecidos linfoides. Essas células, no entanto, são disfuncionais devido a alterações genômicas que afetam seu comportamento e função normal. Um dos principais fatores que contribuem para essa disfunção é a superexpressão da proteína anti-apoptótica BCL2, que confere às células LLC resistência à apoptose. Para combater esse mecanismo de resistência e promover a morte das células tumorais, tem sido utilizado o venetoclax (ABT-199), um inibidor altamente seletivo da proteína BCL2. A sinalização do Receptor de célula B (BCR) também desempenha um papel crucial na sobrevivência das células LLC. A ativação do BCR estimula vias de sinalização intracelular que promovem a proliferação e sobrevivência das células leucêmicas. Além disso, as modificações realizadas pela histona desacetilase (HDAC) têm sido associadas à progressão da LLC. Nesse contexto, o presente estudo teve como objetivo caracterizar o potencial antineoplásico de um novo inibidor híbrido para HDAC e BTK (Bruton's Tyrosine Kinase), chamado composto 83 (C83). No estudo, avaliou-se também o uso combinado do C83 com o venetoclax, visando potencializar os efeitos antitumorais e explorar sinergias terapêuticas entre os dois agentes. A linhagem celular MEC-1 foi utilizada como modelo experimental os resultados demonstraram que o C83 apresentou um IC50 menor do que vorinostat, indicando uma maior eficácia na inibição do crescimento das células leucêmicas. O C83 também demonstrou um efeito mais significativo na viabilidade celular e no crescimento clonal quando comparado ao vorinostat. Além disso, observou-se que tanto o C83 quanto o vorinostat foram capazes de alterar a distribuição das fases do ciclo celular da linhagem MEC-1, o que sugere a interferência desses agentes nos processos de divisão e proliferação celular. Para compreender melhor os mecanismos moleculares subjacentes aos efeitos do C83 e do vorinostat, foi realizado um painel de genes relacionados a processos celulares como autofagia, ciclo celular, checkpoint mitótico e morte

celular. Essa análise permitiu identificar os principais genes e vias afetados pelos tratamentos, fornecendo insights sobre os mecanismos de ação. A expressão proteica também foi avaliada para validar os resultados obtidos. Foi demonstrado que o C83 aumenta a expressão da acetil histona H-3 e da acetil α -tubulina, indicando sua atividade como inibidor de HDAC. Além disso, observou-se uma diminuição da expressão de p-NF β , sugerindo a inibição da via de sinalização o mediada por BTK. Um achado importante desse estudo foi o efeito sinérgico observado entre o venetoclax e o C83. A combinação desses dois agentes resultou em um efeito mais potente na inibição do crescimento celular e na indução de apoptose em comparação com o uso isolado de cada um. Em resumo, o presente estudo caracterizou o potencial antineoplásico do composto 83 (C83), um novo inibidor híbrido para HDAC e BTK, no tratamento da LLC. Os resultados demonstraram a eficácia do C83 e nos fornecem uma base sólida para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas combinadas visando melhorar o tratamento da LLC e oferecer novas opções terapêuticas aos pacientes. **Apoio:** FAPESP, CNPq e CAPES.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.350>

DOENÇA DE CASTLEMAN MULTICÊNTRICA: RELATO DE CASO

FPS Michel, NPV Silveira, LF Negri, AP Gouvea,
AC Fenili, M Capra, FL Moreno, TB Soares,
S Vidor, MO Ughini

*Grupo Hospitalar Conceição (GHC), Porto Alegre,
RS, Brasil*

Introdução: A Doença de Castleman (DC) é um grupo heterogêneo de doenças linfoproliferativas. Pode ser dividido em doença de Castleman unicêntrica (DCU) ou multicêntrica (DCM) conforme a apresentação clínica e o curso da doença. A incidência da DC é desconhecida, visto que é uma doença incomum e de definição recente. Apenas em 2016 foram estabelecidos os critérios diagnósticos, assim como a criação de um código CID-10 específico. **Relato de caso:** Paciente feminina, 27 anos, com diagnóstico de HIV/AIDS, com boa adesão a TARV, procura atendimento por fraqueza, perda ponderal, sudorese noturna e surgimento de linfonodomegalias. Exames de investigação evidenciaram múltiplas linfonodomegalias cervicais, supraclaviculares, axilares, retroperitoneais, ilíacas e inguinais, além de hepatoesplenomegalia e espessamento de aspecto nodular em paredes do corpo e antro gástrico. Hemograma mostra pancitopenia com anemia severa. Paciente foi submetida a Endoscopia Digestiva Alta (EDA) e colonoscopia que relataram presença de lesões múltiplas no esôfago, fundo gástrico, válvula ileocecal e íleo terminal sugestivas de implantes tumorais. Realizada biópsia de lesão gástrica com resultado demonstrando Sarcoma de Kaposi. Paciente também foi submetida a biópsia de linfonodo, com anatomopatológico e imuno-histoquímica evidenciando Doença de Castleman Multicêntrica (plasmocitária). Iniciado tratamento com Rituximabe 375 mg/m² semanal com plano de 4 doses. Paciente evolui com piora clínica progressiva, sem melhora do quadro descrito, tendo já realizado

3 doses de Rituximabe. Optado então por associar Etoposídeo 50 mg/dia por 7 dias. Após diversas complicações durante a internação - neutropenia febril, choque séptico com necessidade de ventilação mecânica, insuficiência renal aguda, desnutrição severa necessitando de nutrição parenteral - paciente evolui com melhora clínica recebendo alta hospitalar com seguimento ambulatorial após cerca de 3 meses de internação. **Discussão e conclusão:** A doença de Castleman unicêntrica (DCU) é caracterizada pelo acometimento de apenas um linfonodo. Já a doença de castleman multicêntrica (DCM) possui acometimento sistêmico, de múltiplos linfonodos, de caráter progressivo e muitas vezes fatal. A DCM pode ser dividida em associada ao herpesvírus do Sarcoma de Kaposi (KSHV) e DCM idiopática (KSHV negativo). A DCM-KSHV é mais comumente vista em pessoas com infecções pelo HIV, que pode estar bem controlada, com cargas virais suprimidas e reconstituição adequada de células T CD4+. O tratamento da DC depende do subtipo da doença. A cirurgia curativa é o padrão-ouro para o tratamento da DCU. Já o tratamento da DCM é baseado em imunoterapia com anticorpos monoclonal. Estudos atuais revelam que doença avançada associada a presença concomitante de Sarcoma de Kaposi requerem a adição de quimioterapia a imunoterapia, sendo o etoposídeo o quimioterápico mais frequentemente usado, porém os dados são escassos. São necessárias mais evidências na literatura para melhor abordagem e tratamento dessa doença rara.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.351>

LEUCEMIA DE GRANDES CÉLULAS GRANULARES T: DOENÇA RARA E SUBDIAGNOSTICADA -RELATOS DE CASOS DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO

VHG Natal, CMB Junior, JB Santos,
LS Gonçalves, MD Costa, CLF Oliveira,
FPP Sacre, NVN Carvalho, C Solza

*Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio
de Janeiro, RJ, Brasil*

Objetivo: Relatar os casos de pacientes que tiveram diagnóstico recente de leucemia de grandes células granulares T/ NK no serviço de hematologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto. **Materiais e métodos:** As informações foram obtidas por meio de revisão do prontuário, entrevista com o paciente, registro fotográfico dos métodos diagnósticos e revisão da literatura. Os exames complementares foram realizados nos laboratórios do HUPE/UERJ e estudos moleculares pelo laboratório de biologia molecular do INCA. Caso 1: Paciente RSS, 62 anos, feminina é avaliada em junho de 2022 por apresentar linfocitose e neutropenia evidenciada há cerca de 1 ano em hemograma realizado de rotina na atenção primária. Nega sintomas ou doenças prévias. No hemograma realizado no hospital confirmou-se linfocitose (5617 absoluto / 82% relativo) e neutropenia (616 absoluto / 8.9% relativo). Não foram evidenciados anemia ou trombocitopenia nos exames avaliados. Foi realizada hematoscopia de sangue periférico que evidenciou numerosos linfócitos granulares. A

imunofenotipagem de sangue periférico e de medula óssea confirmaram o diagnóstico de LGL-T. Caso 2: Jan/2013: Paciente PM, 53 anos, masculino, francês, branco é avaliado por apresentar alteração laboratorial (neutropenia) detectada em hemograma realizado em 2011. Refere que fez exame de medula óssea na ocasião por indicação de hematologista externo, com resultado final de mielodisplasia. Nega sintomas específicos, alega que possui como história pregressa hipertensão com controle adequado e diverticulose colônica. Hemograma realizado no hospital demonstrou anemia leve (11 Hb/ 32 Hct), leucopenia (3300), neutropenia (660 absoluto / 20% relativo) e contagem relativa de leucócitos alterada (69%). Possuía ao exame físico esplenomegalia com baço palpável à 2 cm do RCE. Hematoscopia de sangue periférico demonstrou presença predominante de LGL's. Exame imunofenotípico de sangue periférico, pesquisa do rearranjo do receptor de células T e medula óssea confirmaram o diagnóstico. Caso 3: Maio/2023: Paciente ESN, 61 anos, masculino, brasileiro, branco é avaliado por apresentar anemia e esplenomegalia. Sem queixas específicas. Novo hemograma mostrou anemia (Hb 10.6 / Hct 32) e leucopenia (2450) com 53% de segmentados e 37% de linfócitos, contagem de plaquetas normal. Hematoscopia de sangue periférico mostrou presença de linfócitos com vilosidade e granulações citoplasmáticas. Imunofenotipagem de SP confirmou o diagnóstico de leucemia de grandes células granulares T. **Discussão e conclusão:** A leucemia de grandes células granulares é uma doença rara e heterogênea, cujo diagnóstico desafia mesmo os mais experientes hematologistas. Por se tratar de uma doença rara e sem um padrão de apresentação clínica muito específico, o diagnóstico se torna difícil e muitas vezes não é levado em consideração. A suspeita clínica do diagnóstico de leucemia de grandes células granulares não deve se concentrar apenas na quantidade absoluta de linfócitos, uma vez que não há um número absoluto ou relativo que seja determinante para o diagnóstico, como é o caso da leucemia linfóide crônica. Nesse sentido, alterações laboratoriais como neutropenia, anemia, trombocitopenia e/ou achados clínicos de hepatoesplenomegalia ou mais raramente linfonodomegalia podem ser pontos cardinais para a elaboração de um pensamento etiológico em que a realização da hematoscopia de sangue periférico pode estreitar as possibilidades e levar ao diagnóstico final.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.352>

EFFICACY AND SAFETY OF NEMTABRUTINIB VERSUS CHEMOIMMUNOTHERAPY IN PATIENTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA/SMALL LYMPHOCYTIC LYMPHOMA WITHOUT TUMOR PROTEIN 53 ABERRATIONS: THE OPEN-LABEL, RANDOMIZED, PHASE 3 BELLWAVE-008 STUDY

G Perini ^a, M Hus ^b, S Wu ^c, P Ilonczai ^d, C Chen ^e, J Yang ^e, M Farooqui ^e, A McDonald ^f

^a Hospital Paulistano, São Paulo, Brazil

^b Medical University of Lublin, Lublin, Poland

^c National Taiwan University Hospital, Taipei City, Taiwan

^d Markhot Ferenc Teaching Hospital Eger, Eger, Hungary

^e Merck & Co., Inc., Rahway, United States

^f ACT Pretoria East Haematology Centre, Pretoria, South Africa

Objectives: Standard of care for patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL) include fludarabine plus cyclophosphamide and rituximab (FCR) or bendamustine plus rituximab (BR). Targeting Bruton's tyrosine kinase (BTK) has revolutionized the first-line treatment options for CLL/SLL. Nemtabrutinib is a noncovalent, reversible, competitive inhibitor of BTK that targets both wild-type and C481S-mutant BTK. Manageable safety and preliminary antitumor activity of nemtabrutinib has been demonstrated in patients with CLL/SLL in an ongoing, open-label, phase 1/2 dose-escalation study (BELLWAVE-001). BELLWAVE-008 is an open-label, randomized, phase 3 study (NCT05624554) designed to evaluate efficacy and safety of nemtabrutinib compared with investigator's choice of chemoimmunotherapy (FCR or BR) in patients with treatment-naïve CLL/SLL without TP53 aberrations. **Materials and methods:** Eligible patients are ≥18 years old with treatment-naïve, active CLL/SLL and without TP53 aberrations (17p deletion and/or TP53 mutation) and an ECOG PS of 0-2. Patients with Richter transformation, active central nervous system involvement, or a history of severe bleeding disorder are excluded. Approximately 300 patients will be enrolled and randomly assigned 1:1 to receive nemtabrutinib (65 mg orally once daily until progressive disease, unacceptable toxicity, or discontinuation) or intravenous infusion of the investigator's choice of chemoimmunotherapy for 6 cycles lasting 28 days each (fludarabine 25 mg/m² and cyclophosphamide 250 mg/m² on days 1, 2, and 3 of each cycle, plus rituximab 375 mg/m² initially, followed by 500 mg/m² on day 1 of each cycle; or bendamustine 70-90 mg/m² on days 1 and 2 of each cycle plus rituximab 375 mg/m² initially, followed by 500 mg/m² on day 1 of each cycle). Randomization will be stratified by risk (high risk [11q deletion and/or immunoglobulin heavy-chain variable region unmutated] vs low risk [absence of high-risk factors]) and age (<65 years vs ≥65 years). Tumor response assessment via imaging, physical examination, constitutional symptoms, hematologic evaluation, and bone marrow biopsy, as required, will be performed every 12 weeks up to and including cycle 25, and every 24 weeks thereafter or more frequently if clinically indicated. Adverse events will be monitored up to 30 days after treatment cessation (90 days for serious adverse events) and will be graded per NCI CTCAE, version 5.0, and hematologic toxicities will be evaluated according to iwCLL 2018 criteria. The primary end point is progression-free survival per the iwCLL 2018 criteria as assessed by BICR. Secondary end points include overall survival, objective response rate, duration of response, and safety. Exploratory efficacy end points include objective response rate, with partial response with lymphocytosis as a response category, PFS after first subsequent therapy, pharmacokinetics, and health-related quality of life.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.353>

PREVALÊNCIA DE EFEITOS ADVERSOS CARDIOVASCULARES NOS USUÁRIOS DE INIBIDORES DE TIROSINA QUINASE DE BRUTON DO SERVIÇO DE HEMATOLOGIA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS

JF Lopes^a, YS Rabelo^b, GG Heck^a,
MJS Vasconcelos^a, MG Duarte^a, WWF Costa^a,
AM Carvalho^a, MM Dias^a, ACB Bomfim^a,
BL Souza^a

^a Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto (HCFMRP), Universidade de São
Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

^b Hospital das Clínicas (HC), Universidade Federal
de Goiás (UFG), Goiânia, GO, Brasil

Introdução: A Tirosina Quinase de Bruton (TKB) é uma proteína citoplasmática encontrada em células linfoides de linhagem B e o seu bloqueio por meio de inibidores (ITKB) é aprovado para o tratamento de neoplasias com essa origem celular. Além da eficácia medicamentosa são também descritos efeitos adversos clássicos cardiovasculares como Hipertensão Arterial (HAS) e Fibrilação Atrial (FA). **Objetivo:** Avaliar o perfil epidemiológico dos pacientes em tratamento com ITKB e a prevalência de efeitos adversos cardiovasculares no serviço de hematologia do HC/UFG. **Metodologia:** Análise de prontuários dos pacientes em uso de ITKB (ibrutinibe e acalabrutinibe) no serviço de hematologia do Hospital das Clínicas da UFG nos últimos 5 anos, entre Janeiro de 2017 a Novembro de 2022. **Resultados:** Nessa pesquisa foram encontrados 24 pacientes. Destes, 70.8 % (17) eram portadores de Leucemia Linfóide Crônica, 20.8 % (5) Linfoma de células do Manto, 4.2% (1) portador de Linfoma de Zona Marginal Esplênico e 4.2% (1) portador de Macroglobulinemia de Waldenström. Entre os ITKB o mais utilizado foi o Ibrutinibe com 87.5 %, seguido pelo Acalabrutinibe com 12.5%. O sexo masculino foi mais prevalente com 62.5% contra 37.5% do sexo feminino. Foi evidenciado que a idade média ao diagnóstico foi de 64.7 anos, variando entre 49 e 80 anos. O ITKB foi usado na maioria dos casos em terceira linha de tratamento (12 vezes); além de 9 vezes em segunda linha de tratamento, 2 vezes em primeira linha e 1 vez em quarta linha. O tempo médio entre o diagnóstico e o início de ITKB 57.4 meses, variando entre 4 e 151 meses. Dentre os pacientes avaliados, 62.5% apresentavam HAS previamente ao uso de ITKB, e 62.5% após o uso de ITKB, dessa forma nenhum paciente desenvolveu hipertensão durante o tratamento. **Discussão:** Nenhum paciente apresentava FA prévia ao ITKB, com descrição na literatura de 6% de arritmia prévia e 20.8% (5 pacientes) desenvolveram FA após introdução de ITKB, em 100% dos casos a FA ocorreu com o uso de Ibrutinibe, assim, não foi observada arritmia nos pacientes que utilizaram Acalabrutinibe. Ademais, 60% dos pacientes eram previamente hipertensos, 80% eram homens e a idade média na complicação com fibrilação atrial foi de 72.8 anos. Além do que, 80% (4 pacientes) estavam em terceira linha de tratamento, 1 paciente (20%) estava em segunda linha de tratamento e nenhum paciente apresentou FA durante o uso de ITKB como primeira linha de tratamento. Vale a pena ressaltar que 60% dos pacientes que

apresentaram FA como complicação estavam em vigência de sepse durante o episódio de arritmia. Observou-se ainda que 1 paciente apresentou hemorragia digestiva alta que levou ao óbito, configurando sangramento maior. **Conclusão:** Neste estudo de prevalência foi visto que dentre os pacientes avaliados houve incidência significativa de FA, superando inclusive os níveis relatados em literatura, 20.8% versus 4-16%, porém é necessário ressaltar que excluindo pacientes que estavam em vigência de sepse houve FA em 8.3% dos casos, compatível com a literatura. Ademais, também foi encontrada relação positiva da FA com HAS (62.5%), sendo esse o principal fator de risco relatado, além de sangramento grave em 4% da amostra, dado esse também compatível com a literatura.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.354>

LEUCEMIA PROLINFOCÍTICA T: RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA

PB Martins, LQ Marques, JA Gomes, DSC Filho,
AJ Silva, LL Perruso, MDS Pastori, EX Souto,
FM Marques, LLM Perobelli

Hospital de Transplantes Euryclides de Jesus Zerbini
- Hospital Brigadeiro, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A leucemia prolinfocítica T (LPL-T) é uma neoplasia de linfócitos T maduros. É rara, representando apenas 2% das leucemias de linfócitos maduros. Apresenta comportamento agressivo, comumente resistente à quimioterapia (QT) convencional. **Objetivo:** Relatar o caso clínico de LPL-T em paciente idoso em um serviço público de saúde. **Relato de caso:** O.A.S, 79 anos, proveniente de SP, casado e pedreiro. Previamente hipertenso e ex-tabagista. Encaminhado ao nosso serviço em fevereiro/2023 por apresentar há 10 dias quadro de mialgia, astenia, emagrecimento, dispepsia. Na admissão, apresentava-se com taquipnéia leve, baço palpável a 2cm rebordo costal esquerdo, exantema macular difuso, espessamento cutâneo e edema em face, tórax e membros superiores. Os exames laboratoriais mostravam Hb: 9,7 g/dL, VCM: 102 fL, leucócitos: 917879/mm³ (S:18357, M:27536), presença 95% de células linfoides de cromatina mais frouxa que o normal, plaquetas 69000/mm³, Cr: 2,5, DHL: 1216. No esfregaço de sangue periférico havia células de grande tamanho, ovalada, moderada relação núcleo-citoplasmática, cromatina condensada, nucléolos evidentes e central e citoplasma basofílico. Imunofenotipagem por citometria de fluxo com 91,1% células linfoides T anômalas positivas para CD2, CD3 de superfície, CD3 citoplasmático, CD4, CD5, CD7, CD26 parcial, CD45++, TCR alpha-beta. Cariótipo sem metáfases. Exames de imagem mostravam derrame pleural bilateral, linfonodos axilares bilaterais de até 2,7 cm, fígado com hipertrofia, esplenomegalia homogênea, linfonodos mesentéricos de até 2,1 cm e linfonodos inguinais de até 3,4 cm. Durante a internação evoluiu com desconforto respiratório, com necessidade de oxigênio suplementar. Iniciado citorredução com prednisona 70 mg/m² seguida de protocolo de QT FMC (fludarabina + mitoxantrone + ciclofosfamida). Durante o primeiro ciclo, apresentou intercorrências, como síndrome de lise tumoral, lesão renal aguda e fibrilação atrial,

as quais foram tratadas e revertidas com medidas clínicas. Atualmente, terminou o quarto ciclo de quimioterapia e está em resposta clínica parcial. Aguarda o término de tratamento para avaliar critério de resposta. **Discussão:** Trata-se de um caso de paciente com sinais e sintomas clássicos de LPL-T com doença ativa e com necessidade de tratamento imediato já na apresentação inicial. De acordo com a literatura, apresenta um prognóstico ruim com sobrevida global mediana de 21 meses. A primeira linha de tratamento recomendada é o alemtuzumabe, com taxa de resposta completa relatada de cerca de 80%, porém, com alta taxa de recaída após a terapia. Por esse motivo, o transplante de células tronco hematopoéticas alogênico (TCTH alo) é indicado como terapia de consolidação. No contexto de serviço público de saúde, com um paciente frágil e unfit, inelegível para TCTH alo, na indisponibilidade de alemtuzumabe, optou-se por realizar QT convencional com protocolo de FMC dose reduzida, com objetivo de prolongamento do tempo de sobrevida livre de doença. **Conclusão:** O presente relato de caso chama a atenção para o desafio do diagnóstico e do tratamento da LPL-T no contexto do serviço público de saúde.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.355>

DOENÇA DE CASTLEMAN VARIANTE HIALINO-VASCULAR TIPO MULTICENTRICO EM PACIENTE JOVEM: UM RELATO DE CASO

GAP Martins ^a, H Fischer ^a, KYN Naim ^a,
LSM Lima ^a, MVM Parente ^a, PBM Abinader ^a,
RF Pamplona ^a, CMV Cabral ^b, LEW Carvalho ^b,
MLB Mesquita ^c

^a Centro Universitário do Estado do Pará (CESUPA),
Belém, PA, Brasil

^b Faculdade Metropolitana da Amazônia, Belém, PA,
Brasil

^c Universidade do Estado do Pará (UEPA), Belém,
PA, Brasil

Objetivos: Relatar o caso de um paciente portador de Doença de Castleman variante hialino-vascular do tipo multicêntrico. **Material e métodos:** Trata-se de um estudo descritivo e observacional, com análise do prontuário do paciente. **Relato do caso:** Paciente B.P.G, sexo masculino, 17 anos, procedente do Marajó, interior do Pará, internado no hospital em julho de 2020 com quadro de febre elevada, sudorese noturna, leucocitose, algumas vezes acompanhada de calafrios e tremores desde junho, levado a UTI onde solicitou-se exames como tomografia computadorizada de abdome, observando linfonodomegalias esparsos pelo retroperitônio e mesentério. Solicitado a biópsia de linfonodo inguinal direito, o qual era compatível com processo linfoproliferativo de padrão hialino-vascular, PET-CT com achados de linfonodomegalias nas axilas e em cadeias inguinais bilaterais, e imuno-histoquímica do linfonodo inguinal direito sugestivo de Doença de Castleman com padrão hialino-vascular. B.P.G iniciou terapia com corticoides em doses prolongadas o qual gerou desaparecimento das manifestações clínicas e buscou por acompanhamento clínico em abril de 2021, negando a presença dos

sintomas anteriores e tendo ao exame físico apenas a presença de linfonodo palpável nas regiões axilares bilaterais. Obteve melhora laboratorial, com redução dos leucócitos que antes estavam elevados. Foi afastado síndrome de poeims e visualizado em um novo PET-CT que a doença está em progressão, pois achados compatíveis com infiltração tímica de 6 cm. Em virtude da pandemia optou-se por continuar utilizando o corticoide dexametasona 40 mg, porém explicando ao acompanhante que em breve se iniciará a terapia padrão com o siltuximabe. **Discussão:** A DC é uma doença hematológica rara e acomete predominantemente idosos, portanto contrariando a faixa etária epidemiológica da doença, este caso se torna desafiador por ser tratar de um adolescente de 17 anos o qual tem uma longa expectativa de vida e apresenta impacto da qualidade de vida quando está sem medicação. Vale ressaltar que o paciente do caso está sob uso de corticosteroides o qual reduziu bruscamente sua sintomatologia, porém ainda não está utilizando o tratamento padrão com siltuximabe pela situação da pandemia e pelo fato do paciente ser do interior e precisar ser acompanhado de perto com exames laboratoriais durante as 3 primeiras semanas. **Conclusão:** A raridade da Doença de Castleman torna o relato de cada caso diagnosticado de extrema importância para difusão das dificuldades encontradas não só inerentes ao diagnóstico, mas também como peculiaridades de cada região do Brasil, especialmente na região Norte como o estado do Pará com dimensões continentais, onde uma parte da população vive às margens dos rios tendo os barcos como meio de transporte. A decisão da instituição de um tratamento nem sempre é possível seguir exclusivamente o que a comunidade científica orienta, mas por vezes nos resta escolher caminhos pautados em mundo de vida real, como a decisão tomada de se tentar um curso de corticoide para se postergar o início de siltuximabe em um contexto possível para o paciente.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.356>

CUIDADOS DE ENFERMAGEM AOS PACIENTES EM EMERGÊNCIA ONCO-HEMATOLÓGICA: SÍNDROME DE LISE TUMORAL

RFP Fracarolli, DPR Luz, DMD Santos,
EAM Dantas, E Shimoyama, JM Moreno,
JGS Gonçalves, ND Souza

Hospital de Câncer de Barretos, Fundação Pio XII,
Barretos, SP, Brasil

Objetivo: Experiência do serviço no cuidado de enfermagem dos pacientes com Síndrome de Lise Tumoral (SLT). **Relato de caso:** De janeiro de 2022 a junho de 2023, na internação do departamento de Hematologia do Hospital de Câncer de Barretos, 25 dos 552 pacientes internados necessitaram do uso de rasburicase devido ao diagnóstico de SLT. Destes, todos tinham ≥ 2 critérios de acordo com a classificação de Cairo e Bishop, 72% apresentaram insuficiência renal aguda e os mesmos apresentavam níveis iniciais elevados de desidrogenase láctica, servindo como um marcador de risco. Os diagnósticos onco-hematológicos que mais prevaleceram foram leucemia aguda e crônica. **Discussão:** É indispensável o conhecimento

do enfermeiro quanto às emergências oncológicas, aos sinais e sintomas para uma identificação precoce iniciando os cuidados adequados (Toneti et al, 2020). A SLT é uma emergência onco-hematológica grave, com grande morbimortalidade, que requer intervenções específicas, eficazes e rápidas. Para o diagnóstico da SLT o paciente pode apresentar alterações biológicas e clínicas, levando a um risco elevado de complicações neurológicas, cardíacas, renais e risco iminente de morte. Tal complicação se deve a deposição da degradação das micropartículas liberadas na corrente sanguínea, provenientes das células tumorais, depositando-se então, nos túbulos renais. A doença oncológica é a segunda enfermidade que mais mata no mundo, segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA). A SLT pode ocorrer de forma espontânea ou horas após o início do tratamento quimioterápico, causando uma desordem metabólica, caracterizada por hiperuricemia, hipercalemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia e acidose metabólica, colaborando para o desenvolvimento de insuficiência renal aguda, ou até mesmo outras disfunções, podendo levar à morte (Santos et al, 2022). O manejo principal para profilaxia é com alopurinol e hidratação vigorosa e para tratamento utiliza-se além desses, hidratação endovenosa, rasburicase, cuidados intensivos e em casos selecionados diálise. Nesse sentido a qualificação, conhecimento e manejo adequado do profissional da enfermagem diante de uma emergência oncológica se torna primordial para uma assistência ideal ao paciente. O departamento de Hematologia realiza várias intervenções de acordo com a criticidade de cada paciente e por isso avaliamos diariamente os exames laboratoriais, realizamos hidratação endovenosa, monitorização dos sinais vitais e balanço hídrico rigoroso. Além desses cuidados administramos medicamentos de profilaxia e tratamento (Alopurinol e Rasburicase). **Conclusão:** Na nossa realidade evidenciamos a importância de ações de educação específica para melhor capacitação e atualização de conhecimentos dos enfermeiros referentes à SLT para um cuidado integral e eficaz do paciente.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.357>

GENOMIC EVOLUTION AND RESISTANCE TO PIRTOBRUTINIB IN COVALENT BTK-INHIBITOR PRE-TREATED CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA PATIENTS: RESULTS FROM THE PHASE I/II BRUIN STUDY

JR Brown ^a, JA Woyach ^b, K Patel ^c, TA Eyre ^d, Cy Cheah ^{e,f}, P Ghia ^g, W Jurczak ^h, P Abada ⁱ, WG Wierda ^j, GFPN Presenter ^k

^a Dana-Farber Cancer Institute and Harvard Medical School, Boston, United States

^b The Ohio State University Comprehensive Cancer Center, Columbus, United States

^c Swedish Cancer Institute, Seattle, United States

^d Churchill Cancer Center, Oxford University Hospitals NHS Foundation Trust, Oxford, United Kingdom

^e Linear Clinical Research, Perth, Australia

^f Sir Charles Gairdner Hospital, Perth, Australia

^g Università Vita-Salute San Raffaele and IRCCS

Ospedale San Raffaele, Milano, Italy

^h Maria Skłodowska-Curie National Research

Institute of Oncology, Krakow, Poland

ⁱ Loxo@Lilly, Indianapolis, United States

^j University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, United States

^k Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE), São Paulo, Brazil

Objectives: Pirtobrutinib, a highly selective, non-covalent (reversible) BTKi, demonstrated efficacy in patients (pts) with CLL/SLL who were resistant to cBTKi. Mechanisms of resistance to pirtobrutinib have not been systematically analyzed. We explore the genomic evolution of pirtobrutinib resistance in cBTKi pre-treated CLL/SLL pts. **Materials and methods:** cBTKi pre-treated CLL pts treated with pirtobrutinib monotherapy in phase 1/2 BRUIN (NCT03740529) who subsequently developed disease progression (PD) were included. Targeted next-generation sequencing (NGS) of 74 relevant genes was centrally performed on peripheral blood mononuclear cells collected at baseline and at or near PD. Somatic mutations were reported with a limit of detection (LoD) of 5% variant allele frequency (VAF). Manual inspection of BTK exons with a LoD of 1% was performed to detect whether BTK mutations identified at PD were present at baseline at <5% VAF. **Results:** As of 29 July 2022, 49 cBTKi pre-treated CLL pts who progressed on pirtobrutinib had paired NGS data at baseline and PD. The median age was 69 y (36-86), median number of prior lines was 4 (1-10) and 41 pts (84%) had discontinued prior cBTKi due to PD. Pts received 1 or more cBTKi: ibrutinib (n = 44, 90%), acalabrutinib (n = 10, 20%) or zanubrutinib (n = 1, 2%). The ORR to pirtobrutinib (including PR-L) was 80%. The most common alterations at baseline were mutations in BTK (51%), TP53 (49%), ATM (27%), NOTCH1 (20%), SF3B1 (18%), and PLCG2 (10%). Among the 25 pts with ≥1 BTK mutation detected at baseline, BTK mutations included C481S (n = 23), C481R (n = 4), C481Y (n = 2), C481F (n = 1), T474I (n = 1). BTK C481 VAF decrease or complete clearance was observed at PD in nearly all pts (92%, 22/24, median VAF decrease=100%). At PD, 71% (35/49) of pts acquired ≥1 mutation, 55% (27/49) acquiring ≥1 BTK mutation. Among these 27 pts 36 acquired BTK mutations were identified; including gatekeeper mutations (T474I/F/L/Y, 17/49, 35%), kinase-impaired (L528W, 9/49, 18%) and variants of unknown significance (VUS) proximal to the ATP-binding pocket (6/49, 12%; V416L (n = 2), A428D (n = 2), D539G/H (n = 1), Y545N (n = 1)). Manual inspection for acquired BTK mutations at PD in baseline samples revealed that 9 mutations (8 pts) pre-existed at baseline at low VAFs (1-4%): 6 gatekeeper T474I/L, 2 kinase impaired L528W, 1 VUS A428D. These pts responded to pirtobrutinib (6/8, 75% ORR) and had received prior ibrutinib (n = 5) and acalabrutinib (n = 4). The most commonly acquired non-BTK mutations were TP53 (7/49, 14%) and PLCG2 (4/49, 8%). **Conclusions and discussion:** Pts who progressed on pirtobrutinib showed clearance of BTK C481 clones and the emergence or outgrowth of non-C481 clones, particularly gatekeeper T474 and kinase-impaired L528W mutations and other VUS. Many acquired BTK mutations were shown to pre-exist at baseline at low VAF, reflecting emergence on prior cBTKi. Importantly, these baseline kinase domain BTK

mutations did not preclude pirtobrutinib efficacy. Approximately half of pts did not acquire BTK mutations and 29% did not acquire any mutations in this targeted panel, suggesting alternate resistance mechanisms. Whether similar patterns of resistance would manifest if pirtobrutinib was utilized in earlier lines of therapy or prior to cBTKi treatment remains uncertain. This abstract was accepted and previously presented at EHA2023.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.358>

COMPARISON OF BLEEDING-RELATED EVENTS IN PATIENTS WHO RECEIVED PIRTOBRUTINIB WITH AND WITHOUT ANTITHROMBOTIC AGENTS

N Lamanna^a, CS Tam^{b,c}, W Jurczak^d,
A Kontos^e, H Konig^f, AS Ruppert^f, DE Tsai^e,
AAS Scheliga^g

^a Herbert Irving Comprehensive Cancer Center,
Columbia University, New York, United States

^b Alfred Health, Melbourne, Victoria, Australia

^c Monash University, Melbourne, Victoria, Australia

^d Maria Skłodowska-Curie National Research
Institute of Oncology, Krakow, Poland

^e Loxo@Lilly, Indianapolis, United States

^f Eli Lilly and Company, Indianapolis, United States

^g Grupo Oncoclínicas, Rio de Janeiro, Brazil

Objectives: Bruton tyrosine kinase inhibitors (BTKi) are associated with an increased risk of bleeding events. Pirtobrutinib, a non-covalent (reversible) BTKi FDA approved for treatment of R/R MCL after 2 lines of therapy including a BTKi, demonstrated efficacy and tolerability across multiple B-cell malignancies. The incidence of bleeding events in pts treated with pirtobrutinib and concomitant antithrombotic therapy have not been specifically reported. We analyze bleeding events in pts from BRUIN who received pirtobrutinib with antithrombotic therapy. **Material and methods:** Pts with B-cell malignancies (317 CLL, 166 MCL, 290 other) who enrolled in the open-label, multicenter Phase 1/2 BRUIN study (NCT03740529) were analyzed. Concomitant antithrombotic therapy (direct factor XA inhibitors, heparin anticoagulants, platelet aggregation inhibitors) at time of enrolment was permitted (excluding warfarin). Pirtobrutinib was administered once daily in 28-day cycles) until disease progression or discontinuation due to toxicity. Common Terminology Criteria for Adverse Events V5.0 were used to determine grade and type of bleeding events. Descriptive analyses were performed. **Results:** As of 29 July 2022, 773 pts received at least 1 pirtobrutinib dose of pirtobrutinib monotherapy, including 216 with concomitant antithrombotic therapy (median age: 72 years [IQR 65-77] and the proportion who were ≥ 75 years: 34%). Median time on pirtobrutinib with and without antithrombotic therapy was 10.6 (IQR 4.0-19.9) and 9.3 months (IQR 3.1-17.3). Any-grade bleeding events were reported in 44.9% (97/216) pts with antithrombotic therapy vs 32.5% (181/557) without. Most bleeding events (>90%) in both groups were grade ≤ 2 . The most common bleeding events ($\geq 3\%$) in pts with

antithrombotic therapy were contusion (22.7%), hematuria (5.6%), epistaxis (5.1%), petechiae (3.7%), and hematoma (3.2%). Of the 6 (2.8%) pts on antithrombotic therapy with a grade 3 bleeding event, 2 (0.9%) were deemed related to pirtobrutinib by investigators: an upper GI bleeding with anemia and a hemarthrosis from a knee injury (1 each). Grade ≥ 3 bleeding events occurred in 11 (2%) pts not taking antithrombotics. Any-grade hemorrhage/hematoma occurred in 13/79 (16.5%) pts who received direct factor XA inhibitors, 10/39 (25.6%) who received heparins and 18/112 (16.1%) who received platelet aggregation inhibitors (some received >1 class). Among pts with antithrombotic therapy, median time to onset of any-grade bleeding event was 8.1 weeks (IQR 2.6-24) and median duration of a bleeding event was 2.1 weeks (IQR 0.6-4.3). Among pts who received antithrombotic therapy, bleeding events required dose interruption of pirtobrutinib in 5 pts (2.3%) and no bleeding events led to dose reduction or permanent discontinuation of pirtobrutinib. **Conclusion and discussion:** Concomitant antithrombotic therapy with pirtobrutinib was associated with an increased rate of bleeding events relative to pirtobrutinib alone, though most events were grade ≤ 2 . High-grade bleeding events were infrequent (<2%). This supports the safety of pirtobrutinib administration in pts requiring antithrombotic therapies. Previously presented at EHA 2023.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.359>

LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA ASSOCIADA A ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE COM RESPOSTA SOMENTE APÓS INTRODUÇÃO DE IBRUTINIBE

ASH Gallotti, SLBG Oliveira, ERM Neri,
MM Garcia, NN Kloster, CM Freitas, ACP Silva,
CE Gonçalves, VLP Figueiredo

Serviço de Hematologia, Hospital do Servidor
Público do Estado de São Paulo (HSPE), Instituto de
Assistência Médica ao Servidor Público Estadual
(IAMSPE), São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: Relatar caso de paciente com diagnóstico de leucemia linfocítica crônica (LLC) associada a anemia hemolítica autoimune (AHAI) por anticorpos quentes refratária a várias terapias, com resposta após início de ibrutinibe. **Metodologia:** Descrição de caso clínico realizado através da coleta de dados em sistema digital do HSPE. **Relato de caso:** Homem, 62 anos, com diagnóstico de LLC em 2013. Indicado tratamento com fludarabina, ciclofosfamida e rituximabe (FCR) devido anemia, com remissão da doença até o segundo semestre de 2022, quando iniciou acompanhamento no HSPE. Evoluiu com cansaço, linfonodomegalias, esplenomegalia, hemoglobina (Hb) 4,8 g/dL, leucócitos (Lt) 202 mil/mm³ com 197 mil linfócitos, plaquetas 42 mil/mm³, aumento de DHL e bilirrubina indireta, testes de Coombs direto e indireto positivos. Realizado tratamento com corticoide, seguido de imunoglobulina e rituximabe, porém sem melhora clínica e laboratorial. O mielograma evidenciou ausência de displasias e presença de 93% de linfócitos morfológicamente maduros,

achados confirmados em biópsia de medula óssea. A imunofenotipagem confirmou LLC e o estudo citogenético não mostrou alterações. Após resultado destes exames foi optado pelo tratamento com protocolo FCR, porém sem resposta depois de 2 ciclos, sendo substituído por ibrutinibe 420 mg ao dia. Em dez dias deste tratamento evoluiu com Hb acima de 7 g/dL, e após seis meses com Hb 12,7 g/dL, Lt 12.330/mm³, linfócitos 7400/mm³ e plaquetas 123 mil/mm³. Segue em tratamento e assintomático. **Discussão:** A AHAI é um evento autoimune comum em pacientes com LLC, geralmente por produção de anticorpos do tipo IgG quentes direcionados contra as hemácias. Envolve células apresentadoras de antígenos, linfócitos B e T, citocinas pró-inflamatórias e produção dos autoanticorpos. O tratamento de condições autoimune associada a LLC é semelhante ao empregado caso ocorresse de forma espontânea. Diante da refratariedade aos tratamentos, deve ser considerado terapia direcionada para a LLC. Novos agentes terapêuticos vêm sendo estudados nesses casos, como os inibidores da tirosina quinase de Bruton (BTK). Esses atuam na inativação dos linfócitos B / plasmócitos, complemento, monócitos e macrófagos no baço e assim impedindo a destruição do eritrócito por citotoxicidade celular ou fagocitose no baço. Os dados mais extensos disponíveis até o momento são baseados em relatos de casos e em uma sub-análise do estudo RESONATE de fase III (ibrutinibe vs. ofatumumabe em pacientes com LLC R/R) avaliando os efeitos desse agente em pacientes com AHAI e/ou PTI concomitantes. Nesses estudos, foi evidenciado melhora do quadro e manutenção da resposta durante um acompanhamento médio de 17,5 meses, corroborando com o caso clínico apresentado acima. **Conclusão:** A presença de AHAI é um evento autoimune comum em pacientes com LLC, com o uso de inibidor de BTK em relatos de estudos clínicos e neste caso apresentado demonstrando bons resultados e com a necessidade de seguimento para avaliação de permanência de resposta.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.360>

MATCHING-ADJUSTED INDIRECT COMPARISON OF PIRTOBRUTINIB VS VENETOCLAX CONTINUOUS MONOTHERAPY IN PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY CLL PREVIOUSLY TREATED WITH A COVALENT BTK INHIBITOR

O Al-Sawaf^a, M Jen^b, LM Hess^b, J Zhang^c,
B Goebel^b, JM Pagel^d, TA Eyre^e,
LYCGN Presenter^f

^a University Hospital, Cologne, Germany

^b Eli Lilly and Company, Indianapolis, United States

^c TechData Services LLC, United States

^d Swedish Cancer Institute, United States

^e Churchill Cancer Center, Oxford University
Hospitals NHS Foundation Trust, Oxford, United
Kingdom

^f Eli Lilly and Company, Brazil

Objectives: Venetoclax-based therapy is a standard option for pts with relapsed/refractory (R/R) chronic lymphocytic

leukemia (CLL) previously treated with a covalent BTK inhibitor (cBTKi). Pirtobrutinib is a highly selective, non-covalent (reversible) BTKi designed to overcome the pharmacologic limitations of cBTKi and restore BTK inhibition. Pirtobrutinib has demonstrated marked efficacy and a favorable safety profile. This unanchored MAIC was designed to estimate the treatment effect of pirtobrutinib (BRUIN, NCT03740529) vs venetoclax continuous monotherapy (NCT02141282) in pts with R/R CLL previously treated with a cBTKi. **Materials and methods:** Data from pts with R/R CLL previously treated with at least 1 cBTKi and without prior venetoclax exposure who received pirtobrutinib were analyzed (n = 146). Only 1 prospective trial of venetoclax (administered as a continuous monotherapy) for pts previously treated with a cBTKi (n = 91) was identified. Progression-free survival (PFS), overall survival (OS), investigator-assessed overall response rate (ORR), and grade ≥ 3 treatment-emergent adverse events (TEAEs) regardless of attribution were evaluated. Pt-level data from the pirtobrutinib cohort were re-weighted to match the venetoclax cohort using method of moments approach, adjusting for well-established prognostic factors reported in both studies (age, IGHV mutation status, TP53 aberrancy, del(17p), del(11q); number of prior lines of therapy, and reason for prior cBTKi discontinuation). KaplanMeier PFS and OS curves from the venetoclax trial were digitized (using WebPlotDigitizer) for time-to-event analyses. Fishers exact test was used to compare proportional outcomes (ORR, TEAEs); time-to-event outcomes (PFS, OS) were compared using Cox regression model and log-rank test. **Results:** The median age in pirtobrutinib and venetoclax cohorts was 66.5 and 66.0 years; all other prognostic factors were well matched in both cohorts. Median follow-up was 21.3 months and 14 months for the pirtobrutinib and venetoclax cohorts, respectively. PFS and OS were comparable with no significant differences noted for pirtobrutinib versus venetoclax (both p > 0.05). ORR was 80% for pirtobrutinib (inclusive of PR-L) vs 65% for venetoclax (p = 0.01). Grade ≥ 3 TEAEs reported in both trials indicated that febrile neutropenia, neutropenia, anemia, and thrombocytopenia were significantly lower for pirtobrutinib vs venetoclax in adjusted analyses (all p < 0.01). No differences were observed for pneumonia (p = 0.06) or for discontinuation due to TEAEs (3% vs 7%, p = 0.32) in adjusted analyses. Unadjusted results were consistent with the adjusted analyses. **Conclusions and discussion:** The efficacy of pirtobrutinib was comparable to continuously administered venetoclax monotherapy in pts with R/R CLL previously treated with a cBTKi. Pirtobrutinib was associated with improved ORR and favorable overall safety profile for most TEAEs vs venetoclax. This study raises questions regarding optimal treatment sequencing of pirtobrutinib and venetoclax in cBTKi-treated CLL, but the lack of prospective direct comparisons and limited long-term follow-up preclude definitive conclusions. Randomized Phase 3 studies of pirtobrutinib in pts with CLL are ongoing. Previously presented at EHA 2023.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.361>

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DA LEUCEMIA LINFOIDE NO BRASIL

MEBS Canto, JA Ferreira, FC Rosa, ACDB Gomes, GS Zveibil

Universidade Cidade de São Paulo (UNICID), São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: Analisar o perfil epidemiológico do painel oncológico da Leucemia Linfóide nos últimos 5 anos no Brasil. **Material e métodos:** Estudo epidemiológico descritivo de série temporal a partir da coleta de dados de 2018 a 2022, do Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/DATA-SUS). No estudo foram analisadas as variáveis: faixa etária, sexo e ano de diagnóstico, no qual foram realizadas estatísticas descritivas simples. **Resultados:** No período estudado, tiveram 15.890 casos dessa enfermidade no Brasil. Em 2018 o número de casos foi de 2.893, 2019 com 3.341, 2020 com 3.030, 2021 com 3.318 e 2022 com 3.308. A faixa etária mais acometida foi de 0 a 19 anos representando 43,8% do total, quase a metade dos casos se concentra nessa população, seguida pela faixa de 65 a 69 anos que representa 7%. O sexo masculino assumiu 9.114 casos, representando 57,3%, enquanto o sexo feminino apresenta 6.776 casos (42,6%). A região Sudeste foi a mais afetada com 6.259 casos, seguido do Nordeste com 3.539, Sul com 3.054, Norte com 1.705 e Centro-Oeste com 1.333. **Discussão:** A leucemia linfóide tem duas apresentações, sendo classificadas pelo tipo de célula atingida e pela apresentação de crescimento das células doentes. Em geral, a Leucemia Linfóide Aguda é o tipo de câncer infantil mais comum, o risco de desenvolver a enfermidade é maior em crianças de até 5 anos. Nos últimos 5 anos, um terço das internações por leucemia representavam a faixa etária de 0 a 9 anos de acordo com os dados obtidos da saúde pública brasileira. Enquanto, a Leucemia Linfóide Crônica acomete mais adultos em envelhecimento, principalmente homens. A análise dos subtipos de leucemia evidencia as regiões geográficas, o sexo, faixa etária mais acometidos, esses dados são de suma importância para estudo da etiologia da doença. Além disso, a idade do paciente é um fator importante de prognóstico dos pacientes. **Conclusão:** Diante dos dados analisados evidencia-se a importância do diagnóstico precoce e tratamento adequado. Como analisado no período do estudo, é uma enfermidade que acomete principalmente crianças e adolescentes, sendo assim, deve-se priorizar o tratamento eficaz com discussões sobre melhorias no Sistema Único de Saúde para garantir qualidade de vida após a remissão. Neste contexto, esse estudo apresenta uma limitação, uma vez que aborda apenas o Sistema Público Saúde, porém consegue-se traçar um perfil epidemiológico visando garantir que a verba pública alcançará aqueles que mais necessitam, garantindo o princípio da equidade.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.362>

ESPLENECTOMIA PARA O DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DE PACIENTE COM TRICOLEUCEMIA – RELATO DE CASO

MM Rayol, IMSD Santos, JM Biazoto, G Lazzari, BD Ramos, GPM Franco, GMM Pascoal, CAV Caldeira, JA Rena, MG Cliquet

Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde, Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-SP), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A tricoleucemia (TL) ou leucemia de células pilosas (LCP) é uma doença linfoproliferativa que corresponde a cerca de 2% das leucemias linfóides, sendo caracterizada por sintomas relacionados à citopenias importantes e esplenomegalia. Sua prevalência é maior em homens (4:1) na faixa etária de 50-60 anos. O diagnóstico se baseia na avaliação morfológica de esfregaços de sangue periférico, na biópsia de medula óssea com imuno-histoquímica, assim como no aspirado da medula óssea com imunofenotipagem. O tratamento da TL é reservado para pacientes sintomáticos ou com citopenias significativas. São utilizados análogos da purina, como a Cladribina e a Pentostatina no tratamento de primeira linha e a esplenectomia, tratamento antigo, pode ainda ser considerada em pacientes com hiperesplenismo. O diagnóstico diferencial inclui outras neoplasias linfoproliferativas de células B, incluindo linfoma de zona marginal esplênico (LZME), linfoma folicular, leucemia linfocítica crônica entre outras doenças linfoproliferativas. A imuno-histoquímica (IH) e imunofenotipagem (IF) da medula em geral diferenciam as doenças acima. **Objetivo:** Relatar o caso de um paciente com doença linfoproliferativa de células B de difícil diagnóstico que foi definido após esplenectomia. **Relato do caso:** Homem, de 35 anos, encaminhado para investigação de adinamia, esplenomegalia há 8 meses e pancitopenia desde o início de 2020 com Hb 8,8 g/dL; L 2000/mm³ (Sg 1540/mm³ e Li 300/mm³) e P 27.000/mm³. Realizado, em outro serviço, mielograma sugestivo de neoplasia linfóide B e biópsia de medula óssea que evidenciou medula óssea hipocelular com possível infiltração linfoproliferativa crônica. Encaminhado ao nosso serviço em 05/21, sendo repetidos o mielograma (linfocitose) e a biópsia de medula óssea (celularidade de 70%, trama reticulínica grau II e linfocitose B difusa de pequenas células). IH com BCL2, CD10, CD20 positivos e DBA44 e anexina negativos. IF com linfócitos B anômalos monoclonais com fenótipo sugestivo de Hairy Cell (CD25 +/- CD103 parcial). Pela piora da pancitopenia, possivelmente por hiperesplenismo e pela falta de diagnóstico definitivo, foi realizada esplenectomia que prontamente resolveu a pancitopenia e confirmou o diagnóstico de tricoleucemia. IH 10/21 com Anexina 60%, CD25 70%, PAX5 90%, BCL2+, CD10+ e CD20+. Atualmente, o paciente está assintomático sem citopenias. 06/23 (22 meses) Hb 15,2 g/dL L 8100/mm³ e P 314.000/mm³. **Discussão e conclusão:** A LCP é uma neoplasia linfoproliferativa crônica de células B. Em cerca de 80% dos casos é detectada a presença de mutação somática do gene para a proteína-quinase BRAF,

exame não disponível para o paciente relatado. O perfil IF demonstra positividade para CD11c, CD19, CD25, CD103 e CD123. A biópsia de medula óssea na LCP costuma apresentar fibrose leve e infiltrado celular difuso. O paciente em questão, apresentava positividade para CD25 e CD103 na IF, quadro clínico e presença de células com fenótipo sugestivo para células pilosas, mas não houve confirmação pela biópsia ou imunofenotipagem. Pela falta de confirmação diagnóstica e pelo hiperesplenismo optou-se pela esplenectomia que resultou no diagnóstico, resolveu a pancitopenia e pode manter uma remissão prolongada da tricoleucemia.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.363>

RELATO DE CASO: LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA COM ACOMETIMENTO DE SISTEMA NERVOSO CENTRAL

CE Wiggers, DH Catelli, TB Soares, AA Paz, XPC Huaman, T Callai, EC Weinert, CK Weber

Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS, Brasil

Introdução/Objetivo: O SNC é um potencial alvo para complicações relacionadas à LLC, porém tem alto risco de ser negligenciado por baixa associação com sintomas neurológicos. O objetivo é relatar o caso de um paciente com diagnóstico de LLC e lesão expansiva em SNC, bem como a sua resposta ao tratamento instituído. **Métodos:** Revisão de prontuário e literatura. **Relato do caso:** Paciente masculino, 66 anos, diagnóstico de HIV em tratamento regular desde 1996, com carga viral indetectável. Foi encaminhado para avaliação da Hematologia por linfonodomegalias em aumento progressivo com 6 meses de evolução, associado a leucocitose (60.280 com 88% de linfócitos) há 2 anos, também em piora. Sem sintomas B. Ao exame físico, com linfonodomegalias cervicais e supraclaviculares com cerca de 4cm bilateralmente, linfonodos axilares e inguinais com cerca de 10cm de diâmetro e esplenomegalia palpável. A imunofenotipagem de sangue periférico confirmou o diagnóstico de Leucemia Linfocítica Crônica, com posterior painel de mutações com Tp53 e IGVH não mutados. Neste momento, considerando as volumosas linfonodomegalias, o paciente possuía indicação de tratamento, mas devido à rápida progressão da doença foi realizado exame de imagem para descartar evolução para Síndrome de Richter. Primeiro foram realizadas tomografias - pela maior disponibilidade do exame -, que mostrou uma lesão expansiva extra-axial sólida frontoparietal esquerda, sugestiva de implante neoplásico, com efeito de massa e desvio de linha média - confirmada por RNM de crânio -, foi feito também PET-CT e biópsia de um dos linfonodos, ambos concordantes com LLC. O paciente não realizou punção lombar devido ao desvio de linha média e foi avaliado pela neurocirurgia, sem indicação de biópsia pela equipe por ausência de sintomas clínicos. A fim de iniciar o tratamento, como havia acometimento de SNC, optamos por iniciar com quimioterapia (Protocolo MAD - Metotrexate, Citarabina e Dexametasona). Repetimos o exame de imagem após 2 ciclos de tratamento, sem alteração da imagem e, por isso, trocamos a

terapia para iBTK (Ibrutinibe 420 mg/dia), visto a comprovada penetração na barreira hematoencefálica. Repetimos a RNM após completar 2 meses de iBTK e confirmado uma redução significativa da lesão expansiva em SNC, com boa tolerância à terapia e sem sintomas neurológicos. **Discussão:** A LLC é a desordem linfoproliferativa mais comum e, apesar disso, há poucos casos com acometimento de SNC relatados. Tal fato pode ser atribuído ao subdiagnóstico, devido a manifestações inespecíficas e baixa suspeita clínica. Em relação ao prognóstico, parece estar mais associado à evolução da própria LLC do que à localização da lesão. Como não é uma forma muito estudada até o momento, o tratamento é muito heterogêneo e, neste caso em questão, iniciamos com protocolo de QT feito para Linfoma Primário SNC e progredimos posteriormente para o Ibrutinibe tendo em vista a comprovada penetração na barreira hematoencefálica, com bons resultados. **Conclusão:** O acometimento de SNC pela LLC apresenta distintas manifestações, inespecíficas ou assintomática, que o torna subdiagnosticado, com poucas evidências em literatura em relação ao tratamento.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.364>

MENINGO-MIELORRADICULOPATIA ASSOCIADA À LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA: RELATO DE CASO

CK Weber, CS Weber, XPC Huamani, T Callai, CE Wiggers, EC Weinert, AA Paz

Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS, Brasil

Introdução: A leucemia linfocítica crônica (LLC) é uma das formas de leucemia mais comuns na vida adulta, caracterizando-se por uma doença indolente com proliferação de linfócitos B neoplásicos. É uma doença com grande espectro clínico, desde assintomática, apenas com presença de linfocitose, até com manifestação de citopenias, adenomegalias e infiltração pulmonar, renal e de sistema nervoso central (SNC). **Objetivo:** Descrever a apresentação clínica e o desenvolvimento do caso de uma paciente com infiltração do SNC secundária à LLC atendida no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). **Relato de caso:** Paciente feminina, 58 anos, branca, previamente hipertensa. Realizou diagnóstico de LLC em 2011, aos 47 anos, com histórico de três linhas prévias de tratamento por progressão da doença com fludarabina e ciclofosfamida em 2015, clorambucil e prednisona em 2018, seguido de Ibrutinib iniciado em 2019 com estabilização da doença. Em janeiro de 2023 paciente inicia com parestesia ascendente em membros inferiores, seguido de paresia assimétrica com força grau II em membro inferior esquerdo (MIE) e grau I em membro inferior direito (MID). Em investigação etiológica, realizado punção lombar sendo afastado infecção, com imunofenotipagem do líquido positivo para infiltração de linfócitos B clonais. Ressonância magnética de neuroeixo com espessamento e realce paquimeníngeo em regiões frontoparietais. Diante da progressão da doença com infiltração de SNC, paciente suspendeu uso de ibrutinib e realizou três aplicações de metotrexato, citarabina e

dexametasonaintratecal, seguido de um ciclo do protocolo MAD - metotrexato, citarabina e dexametasona. Após a terapêutica inicial, apresentou melhora parcial do quadro, com persistência da parestesia, porém com melhora da força grau V em MIE e grau III em MID. Em seguida, a paciente iniciou Rituximabe e Venetoclax com recuperação completa do quadro. **Discussão:** Apesar da LLC ser uma doença comum, complicações por infiltração leucêmica no SNC são infrequentes. A literatura apresenta apenas relatos de casos, com prevalência de 0,8 a 2% de manifestações neurológicas por infiltração direta da doença. A manifestação diagnóstica é marcadamente heterogênea, com comprometimento de pares cranianos, convulsões, síndrome cerebelar, polirradiculopatia. Não há consenso na literatura sobre a melhor terapêutica, com descrição de casos tratados com quimioterapia sistêmica e intratecal, uso de inibidores da tirosina quinase de Bruton (BTK), inibidor de BCL2 ou imunoterapia, sem estudos comparativos entre os tratamentos. De acordo com o histórico da paciente, devido uso prévio de quimioterapia e progressão da doença em vigência de BTK, foi optado por realizar quimioterapia intratecal e sistêmica até liberação judicial de Rituximabe e Venetoclax, combinação que apresentou resultados satisfatórios em casos de LLC recidivados/refratários. **Conclusão:** O diagnóstico e tratamento de infiltração leucêmica de SNC por LLC pode se demonstrar como um desafio na prática médica devido a heterogeneidade das manifestações clínicas e a falta de consenso em relação à melhor terapêutica. A paucidade de dados na literatura sobre casos semelhantes e comparação de resultados entre medicamentos foram um desafio para definição do tratamento mais adequado. Dessa forma, mostra-se a importância em expor casos semelhantes para auxiliar na decisão terapêutica.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.365>

LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA ESTÁDIO C OU ESTÁDIO A DE BINET COM ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE?

MTC França, JO Sustovich, EG Prado, MCBT Paccola, JS Santos, AS Augusto, JA Rena, DR Spada, BN Nascimento, MG Cliquet

Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde,
Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-SP), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A leucemia linfocítica crônica (LLC) é uma das leucemias mais comuns, acometendo majoritariamente homens em idade avançada (mais de 60 anos) que são diagnosticados, em média, aos 70 anos. Essa condição é definida como uma neoplasia linfoproliferativa que se desenvolve progressivamente com a proliferação clonal e o acúmulo de linfócitos não funcionais, que são tipicamente linfócitos B com complexo CD5 presente, no sangue, medula óssea, linfonodos e baço. Os linfócitos neoplásicos produzem anticorpos anormais que podem levar o paciente à infecções de repetição e/ou fenômenos autoimunes. Um dos mais comuns é a ocorrência de anemia hemolítica autoimune (AHAI). Cerca de 10% dos pacientes apresentam Teste de Antiglobulina

Humana Direto (Coombs Direto) positivo e desses, a metade apresenta anemia hemolítica autoimune. Importante ressaltar que a anemia quando presente, pode caracterizar estágio avançado da LLC, ou seja, estágio C de Binet ou III de Rai, mas não quando a anemia é decorrente de hemólise autoimune. O tratamento dessa complicação visa controlar a hemólise e melhorar os sintomas apresentados pelo paciente, na maioria das vezes sem necessidade de tratamento da LLC. Em geral, são utilizados corticosteróides, imunoglobulina intravenosa ou outros imunossuppressores. **Relato de caso:** Homem de 69 anos com queixa de fraqueza progressiva aos esforços há 1 mês associada à palidez e taquicardia. Ao exame: sem linfonodomegalias e baço palpável a 4 cm do RCE. Hemograma evidenciou anemia com Hb = 4,9 g/dL, leucócitos = 104.500/mm³ e plaquetas = 125.000/mm³. Provas de hemólise positivas e Coombs direto positivo. Imunofenotipagem compatível com leucemia linfocítica crônica (CD5 ++, CD19++, CD20+, CD23+, CD43++, CD45+++, CD200+, IgM positivo; cadeia leve lambda positiva; kappa negativa). Considerado como provável estágio A de Binet, mas com possibilidade de ser C. Realizada pulso-terapia com prednisona 1 g EV por 3 dias e em seguida prednisona 1 mg/kg/dia, escalonada para 1,5 mg/kg/dia, além de ácido fólico 5 mg/dia. Evoluiu com melhora importante da fraqueza e apresentou gradativo aumento da hemoglobina, sendo que após 2 meses, já em redução da prednisona, apresentava Hb de 11,9 g/dL, confirmando ser estágio A. Não foi realizado nenhum tratamento para a LLC até o momento por não apresentar critérios/indicações para tal. **Discussão:** A associação entre LLC e AHAI é um achado relevante. A LLC já pode manifestar anemia por falência progressiva da medula óssea. A fadiga é frequente e com anemia se torna mais intensa. Quando está associada à AHAI, os sintomas tendem a se intensificar. A presença da AHAI pode ser um sinal de atividade da LLC ou, em alguns casos, pode até preceder o diagnóstico dessa neoplasia linfoproliferativa. A confirmação do diagnóstico de AHAI é baseada nos resultados dos exames laboratoriais, que mostram anemia, Coombs direto positivo, em geral aumento dos reticulócitos, da DHL e redução de haptoglobina. No caso relatado todos os exames confirmaram a LLC associada à AHAI. Pela anemia, poderia haver confusão no estadiamento e indicar tratamento da LLC. No entanto, a imunossupressão controlou a hemólise e a melhora da anemia descartou um estágio avançado e um eventual tratamento neste momento.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.366>

TRICOLEUCEMIA E ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE. RELATO DE CASO

AFC Vecina, JR Assis, G Ma, JC Penteado, DR Spada, HFL Lopes, JA Rena, MG Cliquet, GF Gelain, TCPS Filho

Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde,
Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-SP), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A Tricoleucemia (TL), um tipo de doença linfoproliferativa de células B, corresponde a aproximadamente 2%

das neoplasias linfoides. Apresenta maior incidência em homens de meia idade. Ocorre pancitopenia por infiltração medular, esplenomegalia com saciedade precoce e desconforto abdominal além de infecções oportunistas. O diagnóstico é feito através de evidências morfológicas de células ciliadas em biópsia medular com expressão de CD11c, CD25 e CD103 e pela presença de mutação somática BRAF V600E. A TL apresenta associações autoimunes pouco usuais, sendo uma delas a Anemia Hemolítica Autoimune (AHAI) que é mediada por autoanticorpos presentes no plasma tendo como alvo as hemácias do paciente, resultando em hemólise. Os corticosteróides são a primeira linha terapêutica para AHAI e, como segunda linha, estão o Rituximabe, e em alguns casos até esplenectomia. Também podem ser utilizados altas doses de imunoglobulina IV ou plasmaferese terapêutica. **Objetivo:** Relatar caso de paciente diagnosticado com TL que evoluiu com AHAI com boa resposta à Pulsoterapia IV. **Metodologia:** Levantamento de prontuário, descrição e discussão de relato de caso clínico por meio de revisão de literatura. **Relato de caso:** Paciente masculino, 69 anos, com diagnóstico de TL, estando no D73 de Cladribina, procurou atendimento com queixa de fraqueza. Exames evidenciaram anemia (Hb 4,9 g/dL), hiperbilirrubinemia indireta, DHL aumentado e Coombs D positivo. Optado por 3 dias de pulsoterapia com corticoide IV, havendo melhora clínica e aumento da hemoglobina. Nos casos de AIHA aguda, podem também ser feitas imunoglobulina IV, altas doses de esteroides e troca plasmática terapêutica. **Discussão:** Pacientes com TL podem apresentar AHAI em qualquer fase do curso da doença tendo como achados comuns, além da anemia, a hiperbilirrubinemia indireta, o DHL elevado e o exame de Coombs positivo. Isso pode ocorrer, pois na forma clássica da TL ocorre mutação no BRAFV600, que leva à proliferação de células B da TL e estas produzem anticorpos anormais que se ligam às hemácias do paciente, provocando a hemólise. **Conclusão:** Embora seja descrito como um evento raro, deve-se pensar em etiologia auto imune em pacientes portadores de TL que apresentem um quadro agudo de diminuição dos níveis de hemoglobina.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.367>

NEUROCRIPCOCOSE COMO COMPLICAÇÃO DO TRATAMENTO DE TRICOLEUCEMIA COM CLADRIBINA.

GMM Pascoal^a, JA Rena^a, DR Spada^a,
BN Nascimento^a, DB Cliquet^b, MSD Santos^a,
MCM Haine^a, MA Gonçalves^c, JR Assis^a,
MG Cliquet^a

^a Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde,
Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-SP), São Paulo, SP, Brasil

^b Hospital da Força Aérea (HFASP), São Paulo, SP, Brasil

^c Conjunto Hospitalar de Sorocaba (SES/SECONCI), Sorocaba, SP, Brasil

Introdução: A tricoleucemia (TL) é uma doença linfoproliferativa de caráter crônico de linfócitos B, caracterizada pelo acúmulo e por infiltração das células B neoplásicas na medula óssea e na polpa vermelha do baço. É um tipo raro de leucemia (2 a 4%) que possui maior incidência em homens, geralmente entre 55 a 60 anos. O diagnóstico requer uma análise dos aspectos citomorfológicos, histopatológicos, imunofenotípicos (IF) das células pilosas. Os pacientes sintomáticos geralmente são tratados com análogos de purinas, como a Cladribina ou Pentostatina, sozinhos ou em associação com anticorpos monoclonais, como o Rituximabe. Os tratamentos, embora sejam muito eficientes, causam intensa imunossupressão por tempo por vezes prolongado e levam a infecções que podem ser graves. **Objetivo:** Relatar um caso de TL com excelente resposta, mas com complicação infecciosa grave que levou o paciente ao óbito. **Metodologia:** Levantamento de prontuário, descrição e discussão de relato de caso clínico e revisão da literatura. **Relato de caso:** Homem de 58 anos, procurou PS em fevereiro de 2023 com queixa de desconforto gástrico e sensação de empachamento há 4 dias. Evidenciou-se palidez e esplenomegalia associadas à anemia e plaquetopenia: Hb 9,1 g/dL, leucócitos 4.360/mm³, plaquetas 22.000/mm³. Em esfregaço de sangue, presença de linfócitos com projeções citoplasmáticas, sugestivas de “Hairy Cells”. Realizado mielograma e IF com presença de 79,3% de linfócitos B maduros de fenótipo anormal, monoclonais, compatível com Doença Linfoproliferativa Crônica de Células B com imunofenótipo de TL. Realizado tratamento com Cladribina 0,1 mg/kg/dia, por 7 dias em infusão contínua. Manteve-se em seguimento e após 3 meses já apresentava hemograma normal, considerada resposta completa. No entanto, em junho de 2023 veio ao PS com quadro de cefaleia occipital, diplopia, hiporexia, náuseas e dificuldade de deambular. Realizados exames laboratoriais, mostrando hiponatremia, com agitação psicomotora e oscilação de nível de consciência. TC de Crânio com imagem sugestiva de Neurocriptococose ou Neurotuberculose. Exame de líquido com micológico direto mostrando células leveduriformes encapsuladas sugestivas de *Cryptococcus* spp. e cultura de fungos positiva. Iniciado tratamento empírico imediatamente. Apesar do tratamento com Anfotericina B, Fluconazol e esquema para tuberculose, evoluiu com rebaixamento do nível de consciência, com necessidade de intubação orotraqueal e uso de drogas vasoativas. Evoluiu a óbito após 4 dias. **Discussão:** A escolha de tratamento para a TL envolve a avaliação da presença ou não de sintomas, com critérios específicos para tal. Se sintomático, a Cladribina é a primeira opção, muito eficiente na maioria dos casos. Esse tratamento, no entanto, deixa o paciente neutropênico por algum tempo, e causa imunossupressão intensa por ter efeitos citotóxicos em linfócitos B e T. Há na literatura vários relatos de doenças linfoproliferativas que tem como complicações infecções fúngicas em decorrência do tratamento realizado. Isso ocorre principalmente com o uso de análogos da purina, e um deles é a cladribina. A Neurocriptococose é uma infecção extremamente grave com prognóstico reservado. **Conclusão:** A atenção à sintomas e sinais de infecção deve ser redobrada nesses pacientes para que o diagnóstico seja feito o mais precocemente possível e com isso tratamentos adequados sejam realizados.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.368>

LEUCEMIA/LINFOMA DE CÉLULAS T DO ADULTO (ATLL) - RELACIONADA A INFECÇÃO POR HTLV-1: RELATO DE CASO

ABGF Mattos, AM Pulicano, BC Rodrigues, CSF Coelho, CLB Rosa, CJF Comparini, DSM Branco, SGAE Silva, WC Junior

Santa Casa de Franca, Franca, SP, Brasil

Objetivos: O relato tem como objetivo mostrar a sintomatologia clínica da leucemia/linfoma de células t do adulto por HTLV-1, a epidemiologia, os métodos diagnósticos, fatores que indicam gravidade, o tratamento, e também a sobrevida da doença, a partir de revisão de prontuário da paciente, desde a admissão até alta hospitalar e continuidade do tratamento. **Materiais e métodos:** Trata-se de relato de caso realizado por pesquisa bibliográfica, revisão de prontuário com história clínica, exames laboratoriais, de imagem e imunofenotipagem, significativos para o diagnóstico e tratamento adequado. **Relato de caso:** AMFA, feminino, 62 anos, há 2 meses com quadro de linfonodomegalia inguinal à direita dolorosa e perda ponderal de 10 kg no último mês, sudorese noturna, hiporexia e paresia de membros inferiores. à admissão, apresentava-se sem linfonodos palpáveis, afebril, murmúrios reduzidos em bases pulmonares, hepatoesplenomegalia dolorosa, edema e paresia em membros inferiores. Hemoglobina 12, leucocitose de 144 mil, sendo 116.640 linfócitos, plaquetopenia (94 mil), ácido úrico 22,3, cálcio sérico 13, DHL 1990, reticulócitos 4,3%. Ao exame tomográfico, presença de derrame pleural de grande volume a esquerda, hepatoesplenomegalia vultuosa; linfonodomegalias de 1,2 cm em cadeias ilíaca externa, inguinal direita e retroperitoneais. Imunofenotipagem de sangue periférico, com 74,4% linfócitos (CD45 HIGH), sendo 97,7% linfócitos T, com fenótipo: CD4+, CD7-, CD 25+, com flower-cells, configurando infiltração de sangue periférico por neoplasia de células T maduras. Anticorpos HTLV-1 reagente. confirmado diagnóstico de Leucemia/Linfoma de Células T do Adulto (ATLL) e iniciado tratamento quimioterápico com esquema CHOEP. Atualmente, em tratamento apresentando boa resposta clínica, com melhora acentuada do estado hematológico e parcial do quadro neurológico. **Discussão:** A Leucemia/Linfoma de Células T do Adulto (ATLL) por HTLV-1 é uma doença rara. Epidemiologicamente, as características da paciente condizem com a literatura, pelo predomínio no sexo feminino e na sexta década de vida. A paciente teve seu diagnóstico confirmado e foi classificada na forma aguda, segundo os critérios de Shimoyama. A manifestação neurológica de paresia de membros inferiores se deve ao quadro da infecção viral por HTLV-1, porém, essas costumam ser assimétricas e com liberação piramidal. O diagnóstico realizou-se com teste positivo para HTLV-1, imunofenotipagem de sangue periférico e presença de linfócitos T anormais em sangue periférico (flower cells). A paciente apresentava indicadores de pior prognóstico, como aumento da desidrogenase láctica e do cálcio sérico. Diagnósticos diferenciais são outras doenças linfoproliferativas crônicas. **Conclusão:** O caso relatado mostra a semelhança da doença com outras neoplasias linfoproliferativas, dado isso, ressalta-se a importância do diagnóstico e tratamento precoce, mesmo com baixas taxas de sobrevida. A

relação com HTLV-1 evidencia a importância da prevenção na transmissão do vírus, e também da investigação sorológica, uma vez que no Brasil, é subdiagnosticado, piorando os desfechos dos casos.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.369>

RELATO DE CASO: CERATOSE ACTÍNICA ASSOCIADA A IBRUTINIB

LM Lorenzini, VT Almeida, GH Shiraishi, MFL Pezzi, AH Schuck, LV Calderan, TS Hahn, BK Losch, EW Silva, GR Bosi

Universidade de Caxias do Sul (UCS), Caxias do Sul, RS, Brasil

Introdução: Ceratose actínica (CA) é uma lesão cutânea resultante da proliferação de queratinócitos atípicos. Essa patologia, sem o devido tratamento, pode progredir para carcinoma de células escamosas. O maior fator de risco para o aparecimento da CA é a exposição solar crônica, porém já são citados na literatura o surgimento de tais lesões devido a medicamentos, como por exemplo o Ibrutinibe. **Objetivo:** Relatar um caso de CA em paciente diagnosticada com leucemia linfocítica crônica (LLC) que estava em tratamento com Ibrutinibe. **Relato de caso:** Paciente feminina, 75 anos, diagnosticada com LLC em 2010, realizado múltiplos esquemas de tratamento, e em de 2019 apresentou astenia progressiva e surgimento de múltiplas linfonodomegalias, predominantemente cervicais e supraclaviculares, configurando recidiva da LLC. Foi realizado pesquisa FISH, que apresentou deleção TP53 e IgVH não mutado, sendo então indicado o uso de Ibrutinib. Durante o seguimento, iniciou com lesões crostosas na pele, de caráter progressivo e pruriginoso, espalhadas pelo corpo, sendo realizado biópsia pela atipia das lesões que demonstrou apenas ceratose actínica. Em março de 2022, o Ibrutinibe foi suspenso, a fim de avaliar a necessidade de troca ou não para outro medicamento, tendo melhora da CA nesse período, porém, devido à atividade da doença, foi necessário retorno da medicação após 60 dias. Em fevereiro de 2023, apresentou piora tanto do quadro hematológico quanto das lesões de pele, sendo indicado mudança do tratamento. Após novo esquema com Rituximab e Venetoclax, paciente apresentou resolução completa das lesões de pele. **Discussão:** O ibrutinibe é um inibidor oral, seletivo e irreversível da tirosina quinase de Bruton (BTKi) aprovado para o tratamento de LLC. A toxicidade cutânea é relatada em até 47% dos pacientes e os padrões de reação mais comuns relatados incluem erupção cutânea, petéquias, paniculite e alterações de cabelo e unhas, podendo ser necessário a interrupção do uso do medicamento, redução da dose ou terapia específica, impactando substancialmente o cuidado geral do paciente. A Ceratose actínica, carcinomas de células escamosas e carcinomas basais foram relatados como efeito colateral do ibrutinibe em estudos principais. De 78 pacientes que receberam ibrutinibe 420 mg diariamente por uma média de 47,9 meses, 4 tiveram carcinoma de células escamosas (5,13%). Contudo, dado o aumento bem estabelecido na incidência desses cânceres de pele em pacientes com malignidades de células B, permanece

especulativo a causalidade do ibrutinib como um fator indutor ou desencadeante. **Conclusão:** Apesar da exposição solar ser o maior fator de risco para o aparecimento de ceratose actínica, alguns estudos relatam que o uso de ibrutinib também pode ser o causador do aparecimento dessas lesões em alguns pacientes. No entanto, relacionar de uma forma direta o uso de ibrutinib e o surgimento de cânceres de pele ainda é especulativo.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.370>

LLC: EXPLORANDO COMORBIDADES, TOXICIDADE E SUSPENSÃO DO TRATAMENTO - ANÁLISE RETROSPECTIVA DE 95 PACIENTES NO HOSPITAL LUXEMBURGO

EMS Kroger^a, GF Mendes^b, JFDCL Casas^b, RLB Lacerda^b, VL Oliveira^a, NCD Amaral^b, JL Vendramini^b, TS Soares^a, FL Nogueira^{a,b}, PHFDCL Casas^{a,b}

^a Hospital Luxemburgo (HL), Belo Horizonte, MG, Brasil

^b Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

Introdução/Objetivos: Este estudo abordou a Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) com foco na análise de um grupo de 95 pacientes durante o período de janeiro de 2021 a dezembro de 2022, buscando traçar um perfil abrangente da doença. Embora a investigação inicialmente procurasse correlacionar positividade para CD38 com prognóstico, essa associação foi rara na amostra, limitando análises estatísticas. **Material e métodos:** Foi realizada avaliação retrospectiva com base em coleta de dados de prontuários de pacientes do ambulatório de doenças linfoproliferativas do HL e que se encaixavam nos critérios de inclusão: (1) Diagnóstico de LLC/ Linfoma Linfocítico; (2) Ter sido avaliado no HL entre janeiro de 2021 e Dezembro de 2022. Foram critérios de exclusão: (1) dúvida diagnóstica e (2) Indisponibilidade de acesso a exames comprobatórios do diagnóstico. **Resultados:** Os resultados destacaram a faixa etária variada dos pacientes (43 a 89 anos), com uma mediana de 67 anos, sendo a maioria com pelo menos uma comorbidade, frequentemente ligada a doenças cardiovasculares, diabetes e neoplasias. Os sintomas predominantes foram linfonodomegalias e sintomas B. O tratamento diversificado envolveu 55% dos pacientes necessitando de pelo menos uma linha de tratamento, predominantemente na primeira linha com clorambucil em monoterapia (85%). Resultados do tratamento com clorambucil exibiram taxas de resposta parcial (34%) e possíveis respostas completas (7%), porém cerca de um terço (34%) dos pacientes teve tratamento interrompido prematuramente, principalmente por toxicidade. **Discussão:** Em nossa pesquisa, destacamos a predominância de pacientes idosos, em consonância com a literatura atual. A mediana de idade de 67 anos amplifica a coexistência de comorbidades entre os pacientes, uma característica do perfil epidemiológico. Essas comorbidades, por sua vez, influenciam o metabolismo do clorambucil e podem potencializar os efeitos da sua toxicidade. Considerando a

natureza indolente e incurável da doença, o manejo adequado deve priorizar a qualidade de vida e a gestão cuidadosa dos efeitos adversos das terapias. No contexto em que o Sistema Único de Saúde (SUS) oferece o clorambucil como principal terapia, surge o desafio de lidar com possíveis efeitos tóxicos, especialmente pronunciados em uma população idosa e com diversas comorbidades. No HL, o Clorambucil foi usado como primeira linha e em monoterapia por 85% dos pacientes. Essa complexidade aumenta o risco de interrupção do tratamento, sendo observado uma taxa de suspensão de tratamento devido a toxicidade de 34%. e apenas 44% dos pacientes receberam 6 ciclos de clorambucil. A mediana de sobrevida livre de progressão foi de 12 meses. 22 pacientes receberam segunda linha de tratamento, sendo o esquema mais utilizado o baseado em Fludarabina. 18 pacientes faleceram, dentre eles 9 por COVID-19, sendo importante ter em vista a relevância do cenário epidemiológico no período estudado. **Conclusão:** A viabilidade de tolerância ao tratamento proposto deve ser criteriosamente avaliada, considerando-se a alta carga de comorbidades, característica do perfil epidemiológico dos pacientes com LLC. Notavelmente, o uso em monoterapia de clorambucil, opção disponível pelo SUS, não é bem tolerado por alguns pacientes, resultando em interrupções precoces devido a toxicidade.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.371>

LEUCEMIA DE CÉLULAS LGL ASSOCIADA A PLAQUETOPENIA GRAVE - RELATO DE CASO

JPL Silva

Hospital São Francisco de Ribeirão Preto (HSF), São Paulo, SP, Brasil

Objetivos: A leucemia de grandes Linfócitos granulares (LGL) é uma neoplasia hematológica originada a partir de linfócitos T citotóxicos (85% dos casos) ou de células NK (15% dos casos). São doenças indolentes caracterizadas por citopenias e condições autoimunes, em oposição à leucemia LGL de células NK que apresenta comportamento mais agressivo. A expansão clonal de LGL surge da estimulação antigênica crônica, que promove a desregulação de apoptose, principalmente devido à ativação constitutiva de vias de sobrevivência, incluindo JAK/STAT, MAPK, PI3K–AKT, RAS–RAF-1, MEK1/QUINASE. A idade média ao diagnóstico é 65 anos e o diagnóstico é realizado pela avaliação da medula óssea e sangue periférico. Metotrexato, Ciclofosfamida e Ciclosporina representam a primeira linha de tratamento para a referida comorbidades, com taxas de resposta semelhantes (61,5%–74,4%). **Materiais e métodos:** Coleta de dados de prontuário clínico e revisão bibliográfica. **Resultados:** J.H.R., sexo masculino, 45 anos, procurou atendimento médico no pronto atendimento do Hospital São Francisco de Ribeirão Preto para investigar quadro de petéquias e púrpuras palpáveis localizadas em membros inferiores. Na admissão, informava ter diagnóstico prévio de Púrpura Trombocitopênica Imune desde 1995 e que estava sem seguimento regular do quadro hematológico. Referia que se automedicava com corticoterapia (Prednisona 1 mg/kg/dia) sempre que realizava hemogramas

e constatava presença de plaquetopenia. No hemograma realizado no pronto atendimento, além de plaquetopenia grave (6.000 plaquetas) foi observado presença de linfocitose (linfócitos: 6.450). Na hematoscopia de sangue periférico, 80% dos linfócitos analisados apresentavam morfologia LGL. Paciente foi internado para investigação complementar. As Tomografias (tórax e abdômen) não evidenciaram infecção em atividade e as provas de autoimunidade e pesquisa de colagenoses foram negativas. Na Imunofenotipagem realizada da medula óssea e sangue periférico, foi observado presença de linfócitos LGL clonais para o rearranjo TCR alfa/beta (> 2000 linfócitos LGL no sangue periférico). Na biópsia de medula óssea, foi observado infiltração de 15% da MO por linfócitos LGL. O paciente iniciou tratamento com Metotrexato e após 4 meses, não houve melhora do quadro. Como terapia de segunda linha foi tratado com Ciclofosfamida 100 mg/dia com melhora significativa do quadro e recuperação da contagem de plaquetas. **Discussão:** Apenas 12% dos pacientes com Leucemia de células LGL apresentam como manifestação inicial plaquetopenia grave isolada. As manifestações mais frequentes são neutropenia, esplenomegalia e desenvolvimento de condições autoimunes. **Conclusão:** Como plaquetopenia é uma manifestação incomum de Leucemia LGL, pode ser facilmente confundida com PTI. Trombocitopenia, esplenomegalia e sexo feminino foram associados a taxas de resposta diminuídas ao MTX, CSA ou Cy. As doenças autoimunes estão associadas a taxas de resposta mais elevadas e a trombocitopenia foi um fator de risco independente para pior sobrevida.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.372>

AVALIAÇÃO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICA DOS PACIENTES COM LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA EM UM AMBULATÓRIO DE HEMATOLOGIA DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

TPFD Nascimento, KG Frigotto, FOC Souza, TS Lichotti, GLV Moraes, MGF Avila, MN Ferreira, JB Barros, ICR Diogo, VRGA Valviessse

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução/Objetivos: A Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) envolve uma expansão monoclonal de linfócitos B. A maioria dos pacientes são assintomáticos ao diagnóstico. A imunofenotipagem é usada para confirmação e escalas de Rai e Binet para estadiamento. A compreensão do perfil clínico-epidemiológico é fundamental para a suspeição precoce e melhor prognóstico do paciente. O objetivo deste estudo foi descrever o perfil clínico-epidemiológico de pacientes com LLC de um ambulatório de hematologia. **Material e métodos:** Coorte histórica, realizada através de prontuários de pacientes com LLC de um ambulatório de hematologia de um hospital universitário de 2001 a 2022 no Rio de Janeiro. Os dados coletados foram: sexo, idade, sintomas, realização de imunofenotipagem, estadiamento, análise mutacional, conduta,

necessidade de mais de uma linha de quimioterapia, e o seguimento. Foi utilizado o programa Microsoft Excel para tabulação dos dados. **Resultados:** Foram incluídos 51 pacientes, desses 10 encaminhados já com diagnóstico. A idade média foi de 64 anos, sendo 56,9% mulheres. Apenas 41% eram assintomáticos, 39% apresentavam adenopatia, 10% adenopatia com sintomas B e 10% apenas sintomas B. O estadiamento foi Rai 0 em 33,3%, 29,4% Rai I, 13,7% Rai II, 13,7% Rai III e 9,8% Rai IV. Pela escala de Binet, 60,8% eram A, 19,6% B e 19,6% C. A análise mutacional foi realizada em 23,5% para IGHV e 21,6% para deleções TP53 ou 17p. A conduta foi expectante em 66,7% dos pacientes, 29,4% receberam quimioterapia (QT) e 2 pacientes estavam em avaliação para início de QT. Entre aqueles que realizaram QT, 53,3% receberam mais de uma linha de tratamento, com 12,5% tendo análise mutacional. Entre aqueles com uma linha de tratamento, 66,7% tiveram análise mutacional. Durante o estudo, 25,5% abandonaram o tratamento, um paciente faleceu e um teve transformação para síndrome de Richter. **Discussão:** A idade média foi de 64 anos, com maioria do sexo feminino e sintomáticos (podendo indicar uma doença mais avançada ao diagnóstico), diferindo da literatura. A limitação da análise mutacional pode ser pelo acesso restrito, especialmente para pacientes do sistema público de saúde (SUS). A maioria dos pacientes que receberam uma linha de QT tiveram análise mutacional, possivelmente influenciando a seleção do tratamento. Os tratamentos nem sempre foram terapias de primeira linha, devido ao acesso restrito desses medicamentos no SUS. A taxa de abandono do tratamento é um desafio, e o acompanhamento é fundamental por ser uma doença crônica e indolente. A ocorrência de uma transformação para síndrome de Richter e um óbito corroboram com a literatura. As limitações do estudo incluem o acesso restrito aos medicamentos de primeira linha pelo SUS, e a incapacidade de determinar o estágio inicial nos pacientes encaminhados com diagnóstico e tratamento prévios. **Conclusão:** Observou-se média de idade 64 anos, maioria mulheres e sintomáticos, e alta taxa de abandono do tratamento. A maioria foi diagnosticada em estágios iniciais e submetida a conduta expectante. A maior parte dos pacientes que realizaram QT necessitavam mais de uma linha de tratamento, mas poucos desses tinham análise mutacional. O acesso restrito a análise mutacional e aos medicamentos de primeira linha, e a alta taxa de abandono de tratamento, ainda é um obstáculo a ser superado.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.373>

DOENÇA DE CASTLEMAN MULTICÊNTRICA ASSOCIADA À INFECÇÃO PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA E HERPESVÍRUS HUMANO 8: UM RELATO DE CASO

GJ Almeida^a, ICR Diogo^a, VL Abreu^a, JVFA Cordeiro^a, TS Lichotti^a, GLV Moraes^a, KG Frigotto^a, NL Fonseca^b, ILS Pinto^b, VRGA Valviessse^a

^a Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^b Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: A doença de Castleman (DC) é uma síndrome linfoproliferativa rara, com duas apresentações: unicêntrica e multicêntrica. A unicêntrica é benigna, geralmente assintomática, enquanto a multicêntrica está associada à infecção por herpesvírus humano 8 (HHV-8) em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), apresentando múltiplas linfadenopatias, hepatoesplenomegalia, sintomas B (febre, perda de peso ponderal e sudorese noturna), citopenias e falência de órgãos devido a excessiva atividade pró-inflamatória. Trata-se de uma doença cujo diagnóstico requer investigação por exames invasivos, sendo essencial relatar sua história clínica, alterações nos exames complementares e desfecho para melhor compreendê-la. **Apresentação do caso:** Paciente masculino, 45 anos, HIV positivo, em uso regular de tenofovir, lamivudina e dolutegravir, com carga viral indetectável, e diabetes mellitus de difícil controle, com uso de metformina e gliclazida. Apresentava queixa de febre vespertina intermitente, associada à sudorese há 4 meses, mais aparecimento de linfadenomegalias, sensação de enrijecimento abdominal e perda de 20 quilogramas. Evoluiu com fadiga, palidez e dispneia aos pequenos esforços. Foi atendido na emergência, com diagnóstico de anemia grave, com hemoglobina (Hb) de 4 g/dL, prescrita transfusão de concentrado de hemácias e transferido para hospital terciário para investigação. No exame físico apresentava linfonodos palpáveis em cadeias cervicais bilaterais, occipital, submandibular, e axilares, com consistência fibroelástica, sem sinais flogísticos, móveis e indolores. Hepatimetria de 18 cm, baço palpável à 5 cm do rebordo costal esquerdo e espaço de Traube maciço à percussão. Foram realizados exames laboratoriais, que apresentaram Hb 5,6 g/dL, 4500 leucócitos/mm³, 45.000/mm³ plaquetas, lactato desidrogenase (LDH) 799 U/L, e velocidade de hemossedimentação 150 mm/h, eletroforese de proteínas sérica sem pico monoclonal. A tomografia computadorizada (TC) de tórax e de abdômen total mostrou múltiplas linfonodomegalias acometendo diversas cadeias, hepatoesplenomegalia e múltiplas linfonodomegalias retroperitoneais, na raiz do mesentério, nas cadeias ilíacas e inguinais; com linfonodomegalias hipermetabólicas supra e infra diafragmáticas, e acometimento esplênico na tomografia por emissão de pósitrons (PET/TC) sugerindo doença linfoproliferativa. Foi submetido a duas biópsias, uma de linfonodo axilar direito e uma de medula óssea, com estudo imunohistoquímico (IHQ) inconclusivo. Nova biópsia de biópsia de linfonodo axilar direito mostrou IHQ com CD21, CD34 e HHV8 positivos e CD138 positivo em plasmócitos, compatível com DC multicêntrica, e biópsia excisional de linfonodo cervical direito, com IHQ com anticorpos κ e λ policlonais positivos, indicando DC forma mista hialino-vascular e de células plasmáticas. Realizou tratamento com rituximab e prednisona, obtendo resposta metabólica completa, evidenciado por PET/TC negativa. **Conclusão:** A DC multicêntrica é uma síndrome linfoproliferativa rara. Este caso destaca a importância de compreender a doença, para um diagnóstico e tratamento precoce, com melhor prognóstico para o paciente.

RAPID REDUCTION OF LYMPH NODE ENLARGEMENT IN A PATIENT WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA TREATED WITH IBRUTINIB

JOR Cassiano, ACP Silva, JPB Júnior, CEF Gonçalves, IL Arce, VLP Figueiredo

Serviço de Hematologia, Hospital do Servidor Público do Estado de São Paulo (HSPE), Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (IAMSPE), São Paulo, Brazil

Introduction: Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is the most prevalent leukemia in adults, with an estimated 18,740 new cases in 2023 in the United States and about 40,000 deaths worldwide per year. **Case report:** A 57-year-old woman diagnosed with CLL in 2020, Binet A, presented cervical lymphadenopathy without cytopenias. Referred to HSPE in July 2023 due to night sweats, weight loss, and progressive lymph node enlargement. Physical examination revealed a conglomerate in bilateral cervical region, occipital, retro and preauricular lymphadenopathy, submandibular, and supraclavicular lymph nodes. Complete blood count: Hemoglobin 8.8 g/dL, leukocytes 130,000/mm³ (lymphocytes 127,850/mm³) and platelets 77,000/mm³. Peripheral blood immunophenotyping: CD5, CD19, CD20, CD23, and CD200 positivity; FISH revealed chromosome 13 deletion, unmutated IGHV and TP53. Hospitalized because of the risk of upper airway obstruction due to lymph nodes enlargement near to the rhino and oropharynx and to initiate ibrutinib therapy. The patient achieved rapid response, with significant lymphadenopathy reduction within 6 days of treatment and complete symptoms improvement. As an expected effect, lymphocytosis of 230,000/mm³ was observed. **Discussion:** Regarding treatment, which until recently was limited to immunochemotherapy, there has been a significant change in the course of the disease since the introduction of oral Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitors, offering greater safety, efficacy, and improved survival. Ibrutinib, a BTK inhibitor developed in 2009, has become a cornerstone of treatment for high-risk patients and is often recommended as a first-line therapy. BTK molecules regulate the migration and motility of B lymphocytes, and their inhibition results in impaired signaling through BCR, CXCR4, and integrins (responsible for pathway activation, cell growth, and reduced cell death). Inhibition of CXCR4 and integrins leads to loss of cellular adhesion to stromal cells and the extracellular matrix, causing in situ cell death (anoikis), resulting in a process called "redistribution lymphocytosis", in which a fraction of these cells migrates from lymphoid to bloodstream. Overall response rates typically exceed 80% in first-line therapy for naive-patients. Clinical evolution after starting Ibrutinib showed rapid reduction of lymph node mass in the initial days of medication use. A study demonstrated that lymph node burden significantly decreases after three cycles, with approximately 50% reduction in mass (this report showed significant reduction after 6 days). The choice of BTK inhibitor should be individualized, taking into account medication availability and patient comorbidities. Ibrutinib is generally not myelosuppressive; however, some adverse effects may be observed, such as tumor lysis syndrome,

cardiotoxicity, and opportunistic infections. **Conclusion:** BTK inhibitors are one of the options for CLL treatment; however, therapy choice should be individualized. Furthermore, potential long-term adverse effects of this drug require monitoring. In future, new combinations of BTK inhibitors with other targeted drugs may expand its role and reduce drug resistance.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.375>

CHYLOTHORAX AS A MANIFESTATION OF CHRONIC LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDER (LPD)

CM Freitas, ACP Silva, NN Kloster, MM Garcia, ERM Neri, ASH Gallotti, AL Tavares, IL Arce, VLP Figueiredo

Hospital do Servidor Público do Estado de São Paulo (HSPE), Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (IAMSPE), São Paulo, Brazil

Objective: To report the case of a patient diagnosed with Chylothorax secondary to LPD. **Methodology:** Assessment of patient's information kept on HSPE computer-based patient records. Case report: 67-year-old-male with lymphocytosis in peripheral blood in Mar/2016. Complete blood counts:Hb 8.8 g/dL, WBC 38,850/mm³, 92% of lymphocytes (Ly) and no other signs of active disease. Bone marrow flow Cytometry (FC) with 77% of anomalous B Ly (BLy) positive for CD19, CD20, CD22, CD38, CD200, FMC7, IgM and Lambda free light chain (FLC); negative for CD5, CD10, CD11c, CD28, CD103 and Kappa FLC. Matutes score 0. He was diagnosed with LPD and followed up closely. Six months later, he progressed with a history of low-grade fever, weight loss and nocturnal drenching sweats. He was started on Rituximab for 4 cycles in April/2017, followed by 12 cycles (maintenance), achieving disease control. In Feb/22, he got COVID-19 and presented with persistent respiratory symptoms, including dyspnea and dry cough. Thoracic CT scan revealed large right pleural effusion with no thrombosis. Analysis of pleural effusion showed a chylothorax pattern. Abdominal CT scan showed some lymph nodes enlargement (max. 2.3cm). He underwent thoracic drainage due to persistent dyspnea and low oxygen saturation. Pleural fluids built up quickly after drainage. He was submitted to lymphography and embolization of thoracic duct, building up pleural effusion once again a couple of days later. At that time, we considered he had active LPD after pleural effusion FC showed mature BLy positive for CD19, CD20, lambda FLC, CD79b, CD200, CD23, FMC7 and negative for CD5, CD10, CD11c. He was treated with Rituximab, Cyclophosphamide, Vincristine and Prednisone (R-CVP), after which he had complete resolution of the effusion and has been followed up regularly. Discussion: Chylothorax is a rare condition caused by the leak of chyle into the pleural cavity. Malignancies are the most common non-traumatic causes of chylothorax, as a result of infiltration of lymphomatous cells or compression by enlarged lymph nodes. It is defined by pleural fluid triglyceride levels >110 mg/dL, presence of chylomicrons, and low cholesterol level. Fifty percent of cases are due to traumas/surgeries while 39% are due to malignancies. Sarcoidosis and Tuberculosis are also possible

causes. Lymphatic anomalies may be involved. As stated by Satriano et al. there are few reports on chylothorax related to COVID19 infection, along with thrombotic events. SARS-CoV2 infection can cause cytokine storms with consequent hyperinflammation and arterial and venous vasculopathy associated with a prothrombotic state. Our patient didn't have any thrombotic event. Currently, there is no general standard therapy for such cases, so the correct approach (drainage, surgeries, drugs/chemotherapy) should be taken in regards to the causative injury. **Conclusion:** this case illustrates well how diverse LPD's manifestations can be. LPD needs to be considered every time a non-traumatic chylothorax appears, especially when there is already a history of malignancies, even though it's a rare condition. Despite his previous COVID-19 diagnosis, our patient didn't present any clear vascular injury which made us find it hard to explain his pleural effusion as secondary to that infection. After having been treated with R-CVP, he's still in disease remission up to this point.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.376>

PACIENTES COM LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA EXPOSTOS À COVID-19, EM USO DE RITUXIMAB E INIBIDORES DE TIROSINA QUINASE DE BRUTON

LB Moraes, LT Carvalho, GRR Neto, NFN Mello, DE Baima, AP Praxedes, GK Nobrega, LLM Perobelli

Universidade Anhembi Morumbi, São Paulo, SP, Brasil

Esta revisão apresenta uma visão geral de como a COVID-19 influencia o prognóstico de pacientes com leucemia linfocítica crônica (LLC) tratados com rituximab ou inibidores da tirosina quinase de Bruton (BTKi), com ou sem quimioterapia. A seleção do material foi baseada em estudos prévios que examinaram as taxas de morbidade e mortalidade associadas à infecção por SARS-CoV-2 em pacientes com LLC submetidos a esses tratamentos. O objetivo deste texto é mostrar como a pandemia do COVID-19 afetou a evolução dos pacientes com LLC, os quais utilizam BTKi ou Rituximab. Sua metodologia empregou as bases de dados do PubMed e da Cochrane Library, com seleção criteriosa e estratégia de busca que abrangeu de forma adequada todos os artigos relevantes, em relação ao tema. As palavras-chaves e estratégia utilizada são: ("Chronic lymphocytic leukemia" OR CLL) AND (SARS-CoV-2 OR COVID-19) AND (Rituximab OR Treatment OR "Anti-CD20 blocker" OR "BTK inhibitor"). Com os dados mais pertinentes dos estudos obtidos, foram montados os resultados e a discussão, assim reforçando a tese abaixo. Os indivíduos com LLC que usam rituximab apresentam um prognóstico pior por possuírem maior probabilidade de desenvolver uma forma mais grave da COVID-19. Por outro lado, os BTKi demonstraram apresentar uma possível redução na morbidade dos mesmos. Portanto, é necessário uma análise criteriosa na prescrição desses medicamentos aos pacientes com LLC.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.377>

LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA E MIELOMA MÚLTIPLO CONCOMITANTES EM PACIENTE COM HISTÓRICO DE LINFOMA DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B: RELATO DE CASO

IDM Gonçalves^a, GO Borges^a, RMS Soares^b,
DN Cysne^b, GC Pereira^b, JAS Abdon^b,
CC Sartório^b, FSB Ferreira^b, FD Xavier^{a,b}

^a Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil

^b Oncologia D'Or, Hospital DF Star, Brasília, DF, Brasil

Objetivos: Relatar caso de acometimento concomitante de Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) e Mieloma Múltiplo (MM) em paciente com histórico de Linfoma Difuso de Grandes Células B (LDGCB). **Materiais e métodos:** Foram coletados dados de prontuário do paciente e realizada revisão de literatura nas bases PubMed e Google Acadêmico. **Resultados:** Paciente masculino, 76 anos, iniciou acompanhamento com Hematologia em março de 2021 devido a diagnóstico de LDGCB pós-centro germinativo, sendo instituído tratamento com quimioterapia (QT) protocolo R-CHOP (Rituximabe, Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina e Prednisona) associado a radioterapia, apresentando resposta completa. Em julho de 2022, evoluiu com quadro de sangramento em Sistema Nervoso Central (SNC) associado a plaquetopenia e Síndrome de Hiperviscosidade. Foi realizada avaliação de medula óssea que evidenciou presença de MM, com IgM de 5 g/dL, sendo iniciado tratamento com esquema Dara-VCd (Daratumumabe, Bortezomibe, Ciclofosfamida e Dexametasona). Posteriormente, paciente evoluiu com surgimento de lesões em SNC e testículos, sendo realizada biópsia que evidenciou infiltração pelo MM, alterando-se o esquema de tratamento para o protocolo Dara-VRd (Daratumumabe, Bortezomibe, Lenalidomida e Dexametasona) associado a QT intratecal, com resposta parcial ao tratamento. Durante seguimento ambulatorial, em outubro de 2022, paciente voltou a apresentar alterações importantes do hemograma, com pancitopenia, quando foi realizada nova avaliação medular. Desta vez, foi diagnosticada infiltração de medula óssea por LLC. Foi então iniciado protocolo com Gazyva-Venetoclax para tratamento da LLC, enquanto mantinha tratamento para MM em paralelo. Em fevereiro de 2023, paciente evoluiu com progressão do MM, com piora clínica importante, sendo mudado esquema de tratamento para Dara-KRd (Carfilzomibe, Lenalidomida, e Dexametasona), no entanto paciente não apresentou resposta e foi a óbito. **Discussão:** LLC e MM são tumores malignos de células B em diferentes estágios de diferenciação cuja ocorrência concomitante é muito rara. São levantadas duas hipóteses etiológicas: se as células LLC e os plasmócitos anormais se originam do mesmo clone de linfócitos progenitores B ou de clones diferentes, em momentos diferentes. Se tiverem a mesma origem, então um progenitor comum existirá no estágio inicial de maturação da célula, provavelmente detentoras dos mesmos marcadores clonais. Um outro aspecto importante é a influência do microambiente tumoral no desenvolvimento de ambas as doenças, também com atuação do LDGCB prévio e seu tratamento quimioterápico. **Conclusão:** Apesar da possibilidade de origem comum da LLC e do MM, o curso dessas doenças, as

manifestações clínicas, as características patológicas, o tratamento e o prognóstico são diferentes. A LLC tem um curso mais indolente em que nem todos os pacientes têm indicação de tratamento, enquanto o MM é geralmente mais agressivo e a sobrevida média em pacientes sintomáticos sem tratamento efetivo é de seis meses.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.378>

REARRANJO ATÍPICO DO IGH/BCL2 NA LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA: FATOR PREDISPONENTE PARA TRANSFORMAÇÃO DE RICHTER?

IO Corrêa^{a,b}, ER Passos^{a,b}, HP Filik^{a,b},
LZ Munhoz^{a,b}, MSR Oliveira^{a,b}, FRC Silva^{a,b},
DB Lamaison^b, EMA Mattos^b, TEV Costa^b,
LM Fogliatto^{a,b}

^a Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSA), Porto Alegre, RS, Brasil

^b Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil

Objetivo: Relatar caso de LLC com alteração molecular atípica e transformação de Richter pós uso de acalabrutinibe. **Relato de caso:** J.C.B, masculino, 64 anos, hipertenso, sem outras comorbidades, apresentou quadro de adenomegalias disseminadas associada a linfocitose relevante (>100.000) em maio de 2018, obtendo diagnóstico de leucemia linfocítica crônica (Escore RAI II / BINET B), porém sem sintomas B. No entanto, em outubro de 2019, paciente evoluiu com progressão da linfocitose e surgimento de anemia e plaquetopenia. Optado por iniciar protocolo FCR em dose reduzida, porém tratamento foi suspenso por paciente ter apresentado toxicidade hematológica (neutropenia grave) após 1 ciclo. Substituído terapia vigente pelo esquema R-Clorambucil. Realizado 4 ciclos no período de fevereiro a maio de 2020. No entanto, apesar de melhora da anemia e plaquetopenia, paciente persistiu com aumento progressivo de linfonodos e sintomas B. Em agosto de 2020, paciente foi incluído no ASSURE TRIAL, o qual foi randomizado para o braço do acalabrutinibe. Durante screening, realizou análise genética que evidenciou IGVH não mutado, ausência de deleção ou mutação do TP53, mas foi detectada presença de rearranjo atípico de IGH/BCL2 - t(14;18)(q32;q21). Permaneceu com doença em remissão até abril de 2023 quando voltou a apresentar sintomas B e pancitopenia, sendo então excluído da pesquisa clínica após biópsia de medula óssea ter confirmado recaída da doença. PET de reestadiamento evidenciou linfonodo ilíaco externo hipermetabólico sugestivo de doença de alto grau (SUV 15,3). A análise imuno-histoquímica deste linfonodo em questão demonstrou linfócitos grandes e atípicos com expressão de BCL6, BCL2 e c-MYC, compatível com linfoma difuso de grandes células B não germinativo, confirmando assim a suspeita de síndrome de Richter. **Discussão:** A síndrome de Richter (RT) ocorre quando há transformação da leucemia linfocítica crônica em linfoma, sendo mais comumente em linfoma difuso de grandes células B, configurando maior morbimortalidade nos pacientes portadores de LLC. Mesmo na era de terapias alvo,

como inibidores de brontoquinase, aproximadamente 3% a 25% dos pacientes tratados com tais medicamentos progrediram para RT. Alguns fatores prognósticos já estabelecidos na literatura atual para maior risco de transformação envolvem alterações moleculares adversas, como deleção ou mutação do TP53 e cariótipo complexo. **Conclusão:** O rearranjo do IGH/BCL2 é encontrado em cerca de 8% dos pacientes portadores de LLC. Análises retrospectivas demonstraram papel incerto deste achado no prognóstico da doença. O paciente em questão, apesar de não possuir alterações citogenéticas de alto risco, era portador de tal mutação e apresentou progressão da LLC para linfoma B de alto grau. É possível que a translocação tenha sido o gatilho para acúmulo de demais mutações e respectiva perda de eficácia do inibidor de brontoquinase.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.379>

IMPORTÂNCIA DAS MANCHAS DE GUMPRECHT NA LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA: DIAGNÓSTICO OU PROGNÓSTICO?

R Schaffel, TA Guimarães, CM Vieira,
G Pimenta, GC Castro

Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: A leucemia linfocítica crônica (LLC) tem sua fisiopatologia na inibição da apoptose das células neoplásicas. O achado de núcleos celulares rompidos no sangue periférico da LLC é comum, constituindo as manchas de Gumprecht (MG). Recentemente, a porcentagem de MG foi associada a alterações do citoesqueleto e ao prognóstico na LLC. Caso se confirme, se trata de um método bastante simples em comparação com os métodos atuais baseados em biologia molecular e anormalidades cariotípicas. **Objetivo:** Analisar o valor prognóstico da contagem e do percentual das MG na coorte de 48 pacientes de LLC da UFRJ com esfregaços do sangue periférico ao diagnóstico disponíveis. **Material e métodos:** Coletamos informações dos nossos pacientes com LLC rotineiramente por conta de nossa participação no Registro Brasileiro de Leucemia Linfocítica Crônica. Nossa coorte tem 70 pacientes com LLC que têm características epidemiológicas estudadas desde 2013. Encontramos esfregaços de sangue periférico do diagnósticos corados em Wright-Giemsa de 48 pacientes. A contagem das MG foi realizada em microscópio por uma das autoras (TA) sob supervisão de um biólogo (GCC). Um total de 100 eventos foram contados para cada caso (linfócitos + MG) e a razão da quantidade de manchas por número total de células contadas foi calculada para estabelecer a porcentagem. Os dados da planilha foram extraídos para o programa SPSS, com o objetivo de traçar as curvas de sobrevida global (método de Kaplan-Meier) comparadas pelo teste de Log-Rank. **Resultados:** As medianas observadas dentre os 70 pacientes foram: 69 anos (variando de 37 anos a 89 anos), 12 g/dL de hemoglobina (variando de 5.3 g/dL a 15.1 g/dL), 27.100 leucócitos totais (variando de 4.900 a 309.800), 16% de neutrófilos (variando de 2% a 75%), 76,5% linfócitos (variando de 12,9% a 94%) e 171.000 plaquetas (variando de 58.000 a 434.000). A mediana da porcentagem de MG foi 22%,

variando de zero a 77% (n = 48). A quantidade total de restos nucleares/caso de LLC variou de zero a 334 (mediana de 28). A sobrevida global mediana dos 48 pacientes foi de 2 anos. Tivemos 29 óbitos. Dividimos os pacientes em dois grupos baseados no percentual mediano de MG. A sobrevida global mediana dos pacientes com maior e menor percentual de MG foi de 2,1a e 3,5a, respectivamente (N = 0,87). Quando utilizamos o corte de 30% de MG preconizado na literatura, o resultado seguiu não significativo (p = 0,38). Como a LLC é uma doença crônica, limitamos a análise aos pacientes com sobrevida maior do que 3 anos e o valor de corte de 30%. Houve uma tendência a maior sobrevida nos pacientes com menos MG (p = 0,09). **Discussão:** Não encontramos valor prognóstico quando separamos nossa coorte em dois grupos de acordo com o percentual de MG, seja utilizando o corte de 22%, quanto o corte de 30% ao contrário do reportado (Sall e cols Hematol Transfus Cell Ther. 2022;44:63-69). No entanto, tivemos um alto índice de óbitos em um tempo de seguimento pequeno. Quando restringimos a análise a pacientes com maior sobrevida, encontramos uma tendência que foi inversa à encontrada por Sall e cols. Não temos uma explicação para isso. **Conclusão:** Na coorte de pacientes com LLC de diagnóstico mais recente do HU da UFRJ não foi observado impacto prognóstico das MG. Começaremos a avaliar pacientes de diagnóstico mais antigo para aumentar nosso tamanho amostral e tempo de seguimento. Esperamos reportar esses achados no Congresso Hemo 2023.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.380>

DOENÇA DE CASTLEMAN MULTICÊNTRICA IDIOPÁTICA EM PACIENTE COM INFECÇÃO PELO VÍRUS HIV: RELATO DE CASO

DF Nantes, ABD Melo

Hospital Santa Casa de Campo Grande, Campo Grande, MS, Brasil

Introdução: A doença de Castleman (DC) é uma desordem linfoproliferativa classificada de acordo com características histopatológicas, número de linfonodos acometidos, severidade clínica e presença ou ausência do herpes vírus 8 (HHV-8). Desse modo, são classificadas como: DC unicêntrica, DC multicêntrica HHV-8 positiva, DC multicêntrica HHV-8 negativa/idiopática (DCMi). **Objetivo:** Relatar um caso de DC em paciente com diagnóstico prévio de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). **Relato de caso:** Paciente de 33 anos, sexo masculino, com diagnóstico há 1 ano de HIV, em uso regular de terapia antirretroviral, com história de febre e sudorese noturna há 2 meses, associado à astenia e perda ponderal de 6 kg no período. Ao exame físico, apresentava edema, hepatoesplenomegalia em grande monta e linfonodomegalias axilares, cervicais e inguinais. Exames complementares evidenciavam anemia (hb: 6,2 g/dL), plaquetopenia (85.000 mm³), hipoalbuminemia, discreta alteração da função renal com oligúria, PCR 33 mg/dL, carga viral HIV 153 cópias/mL e linfócitos T CD4 88 células/mm³. Tomografia de abdome com baço e fígado de dimensões aumentadas, múltiplas linfonodomegalias retroperitoneais e pélvicas.

Biópsia de medula óssea hiperclular, sem fibrose. Biópsia excisional de linfonodo com proliferação linfóide de padrão folicular, com de linfócitos na periferia de centros germinativos, padrão “casca de cebola”. Imunohistoquímica com aspectos histológicos de linfadenopatia crônica, com regressão de centros germinativos, proliferação vascular hialina e hiperplasia da zona do manto, sem imunoexpressão de HHV-8, compatível com DCMi severa, e sintomatologia mimetizando o subtipo TAFRO. Devido a indisponibilidade de terapias anti-IL6 e Rituximab, o paciente foi inicialmente tratado com altas doses de corticoterapia, estabilizando a doença, sendo posteriormente iniciado o tratamento com ciclofosfamida e prednisona (aguarda liberação de Talidomida). Apresentou resposta parcial ao tratamento, com normalização de sintomas clínicos e laboratoriais, mantendo discreta esplenomegalia. **Discussão:** A DCMi é caracterizada como múltiplas linfadenopatias e características histopatológicas de subtipos hialino hipervascular, plasmocítico ou misto, com um amplo espectro clínico. A etiologia desta doença ainda é desconhecida e algumas patologias podem mimetizar a DCMi, como doenças infecciosas, autoimunes e neoplasias. Esses pacientes podem apresentar sintomas inflamatórios, muitas vezes mediados pela IL-6, podendo ocasionar linfadenopatias generalizadas, hepatoesplenomegalia, citopenias e disfunção orgânica. Há um subtipo mais agressivo de DCMi classificado como TAFRO, definido como trombocitopenia, anasarca, fibrose reticulínica, disfunção renal e organomegalia. Por ser uma doença rara, não há protocolos de tratamentos estabelecidos, variando conforme a severidade clínica, utilizando desde anticorpos anti-IL6, isolados ou associados à corticoterapia, Rituximab, imunomoduladores, até quimioterapias citotóxicas combinadas. **Conclusão:** A DC é uma patologia rara e potencialmente fatal se não diagnosticada e tratada corretamente. Desse modo, necessita de mais estudos a respeito de sua fisiopatologia e sua associação com o HIV, para guiar melhores terapêuticas futuras.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.381>

AValiação DA RESPOSTA IMUNE MEDIADA POR LINFÓCITOS T E CÉLULAS NATURAL KILLER EM PACIENTES COM LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA

EDSMEM Carr, LF Ananias, ACDM Carneiro, SCSV Tanaka, VR Júnior, TSF Assunção, HM Souza, FB Vito

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

Introdução/Objetivos: A leucemia linfocítica crônica (LLC) é uma doença neoplásica caracterizada pelo acúmulo de linfócitos B maduros principalmente no baço, sangue periférico, medula e tecido linfóide e atinge com mais frequência pacientes idosos. As células efectoras imunológicas atuam por meio do mecanismo de vigilância para eliminação de células cancerígenas, um dos mecanismos utilizados pelos linfócitos

citotóxicos é a exocitose de proteínas citolíticas como granzimas B e perforina. Porém, no microambiente tumoral a anergia das células causa imunossupressão no organismo dos pacientes, que consequentemente tem diminuição das funções efectoras do sistema imune. Dessa forma, este trabalho objetivou avaliar a capacidade de resposta dos linfócitos citotóxicos de pacientes com LLC por meio da quantificação basal e pós- estímulo das proteínas perforina e granzima B. **Material e métodos:** O trabalho é um estudo primário, analítico de coorte de caráter biológico. Células mononucleares do sangue periférico de pacientes com LLC e indivíduos saudáveis foram obtidas por meio de separação em gradiente de densidade. Foram mantidas em cultura na incubadora de CO₂ (5%) a 37°C por 72 horas em meio Roswell Park Memorial Institute (RPMI) na presença ou não de estímulo com IL-2 (1000UI). A quantificação de células que expressavam perforina e granzimas B foi realizada por citometria de fluxo, com anticorpos anti-perforina (PE) e granzima B (FITC). Linfócitos T CD8+ foram identificados como CD3+CD8+ e células Natural Killer (NK) como CD3-CD56+. Foram analisados 10.000 eventos em citômetro de fluxo FACS-Canto II, por meio do software Diva 6.0 (Becton Dickinson). Os dados foram analisados considerando significância estatística de $p < 0,05$. **Resultados:** O estímulo com IL-2 foi capaz de aumentar significativamente a quantidade linfócitos T CD8+ que expressavam granzima B, tanto em pacientes ($p = 0,0072$) quanto em indivíduos saudáveis ($p = 0,0239$). Da mesma forma, o estímulo foi capaz de aumentar a expressão de perforina nestas células ($p = 0,0012$ e $p = 0,0034$ para pacientes e controles, respectivamente). Não foram observadas diferenças significativas quanto à expressão de perforina e granzima B nas células NK submetidas ou não ao estímulo em pacientes ($p = 0,2771$ e $p = 0,5989$, respectivamente). Em indivíduos saudáveis o tratamento com IL-2 alterou significativamente a produção de perforina e granzima B em células NK ($p = 0,0322$ e $p = 0,0137$, respectivamente). Ao comparar a produção destas proteínas entre pacientes e controles, observou-se menor quantidade de linfócitos T CD8+ sem estímulo que expressam perforina nos pacientes com LLC ($p = 0,0032$). As demais análises não apresentaram diferenças significativas. **Discussão:** Observou-se então, que a IL-2 funcionou como fator de crescimento de células estimulando tanto as células dos controles saudáveis quanto dos pacientes com LLC, principalmente na quantificação de granzima B e perforina em células T CD8+. Além disso, confirmou-se que o microambiente tumoral anérgico influencia na capacidade que as células neoplásicas possuem de produzir de forma integral perforinas e granzimas que estão envolvidas na homeostase e resposta antitumoral, já que nas análises de perforinas em T CD8+ e granzimas em NK os controles saudáveis apresentaram maior taxa na quantificação dessas moléculas. **Conclusão:** O ambiente neoplásico causa disfunção em linfócitos citotóxicos de pacientes com LLC quanto à produção de perforinas e granzimas.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.382>

OBINUTUZUMABE INDUZ IMPORTANTE QUEDA DA LEUCOMETRIA APÓS PRIMEIRA INFUSÃO EM PORTADORES DE LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA

SLBG Oliveira, ASH Gallotti, ERM Neri, JPB Júnior, CE Gonçalves, IL Arce, VLP Figueiredo

Serviço de Hematologia, Hospital do Servidor Público do Estado de São Paulo (HSPE), Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (IAMSPE), São Paulo, Brazil

Objetivo: Descrever 3 casos de pacientes com leucemia linfocítica crônica (LLC) que apresentaram queda abrupta da leucometria após primeira dose do obinutuzumabe do protocolo CLL14. **Relato de caso:** Caso 1: Mulher, 74 anos, com diagnóstico de LLC em 2020. Após 3 anos evoluiu com anemia e esplenomegalia. FISH com trissomia do 12 em 60% das células analisadas. Hemoglobina (Hb): 9,3 g/dL; Leucocitos (Lt): 215.250/mm³; Linfócitos (Ly): 202.335/mm³; plaquetas: 193mil/mm³. Após 48 horas do início do tratamento apresentou Hb: 7,8 g/dL Lt: 8040/mm³ Ly: 2090/mm³ plaquetas: 76 mil/mm³, cursou com febre e necessidade de cateter nasal de oxigênio em baixo fluxo, sem evidência de infecção. Evoluiu com melhora clínica e elevação dos níveis de plaquetas em 7 dias. Caso 2: Mulher, 63 anos, com diagnóstico de LLC em 2018. Após 4 anos, evoluiu com anemia, linfonodomegalias e linfocitose de 445 mil/mm³, queixa de turvação visual, sem sinais de leucostase em avaliação oftalmológica. FISH com deleção do gene TP53 (17p13.1) em 30% dos núcleos analisados, IgVH não mutado. Durante a primeira infusão do obinutuzumabe apresentou tremores e hipotensão responsiva a volume, sem evidência de infecção. Após 48 horas apresentou Hb:7,4 g/dL Lt: 6360/mm³ Ly: 1910/mm³ plaqueta: 74 mil/mm³. Caso 3: Homem, 65 anos, com diagnóstico de LLC em 2019. Após 4 anos evoluiu com anemia e linfocitose progressiva. Hb:10,4 g/dL Lt: 506.630/mm³ Ly:481.300/mm³ Plaquetas:144 mil/mm³. FISH sem alterações e IgVH não mutado. Após 48h do início do tratamento apresentava Hb:10,2 leuco: 11790/mm³ Ly:9120/mm³ plaquetas: 67 mil/mm³. Evoluiu sem intercorrências ou reação infusional. Todos os pacientes receberam hidratação vigorosa, alopurinol e rasburicase. **Discussão:** Com o advento de novas terapias, o alvo de tratamento da LLC vem sofrendo mudanças, principalmente após a introdução dos inibidores de tirosina quinase Bruton, Venetoclax e anticorpos monoclonais de última geração como o obinutuzumabe. O alvo dessa última medicação é o antígeno CD20 expresso na superfície de linfócitos pré-B e B-maduros, com ativação da citotoxicidade dependente do complemento e do anticorpo, resultando em morte celular. O uso do obinutuzumabe na LLC é recente e o estudo clínico CLL14 demonstrou melhor sobrevida livre de progressão em 2 anos, com discreto aumento do risco de neutropenia e infecção de graus ≥ 3 no grupo intervenção. Um estudo de coorte avaliou os efeitos do obinutuzumabe em 38 pacientes. Uma rápida diminuição dos linfócitos ocorreu com redução de 84% das células CD19 e 97% das células CD16, CD56 e natural killer. O aumento das citocinas pró-inflamatórias IL-6, IL-8, TNF- α e interferon γ foi limitado a primeira infusão, responsável pelas reações

relacionadas à infusão (IRRs), como hipotensão e febre, além de desencadear citopenias. A plaquetopenia ocorreu em 65% dos pacientes, sendo mais grave em 21%. Os casos 1 e 2 evoluíram com IRRs manejáveis e, apesar da significativa queda da leucometria, nenhum deles apresentou síndrome de lise tumoral (SLT) e/ou infecção. Plaquetopenia moderada ocorreu nos 3 pacientes, sem eventos hemorrágicos associados, com resolução espontânea. **Conclusão:** Pacientes com alta carga tumoral têm maior risco de SLT, IRRs, leucopenia e plaquetopenia, principalmente após a primeira infusão de obinutuzumabe. Diante disso, são necessárias intervenções para minimizar o efeito pró-inflamatório e a SLT, além de vigilância de citopenias.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.383>

AVALIAÇÃO DE CAUSAS DE ÓBITO EM PACIENTES PORTADORES DE LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA

FM Marques, EM Oshiro, LL Perruso, AA Barroso, KP Melillo, LLM Perobelli

Hospital de Transplantes Euryclides de Jesus Zerbini - Hospital Brigadeiro, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: Os pacientes portadores de Leucemia Linfocítica Crônica (LLC), por se tratar de uma doença de acometimento principalmente de idosos, geralmente possuem prevalência alta de comorbidades, o que vem sendo associado a um aumento da mortalidade na LLC. Nas últimas décadas, o risco de morte devido à progressão da LLC diminuiu em razão do surgimento de terapias menos tóxicas. Entretanto, a morte por infecções aumentou e continua sendo a causa mais comum de óbito nesse grupo de pacientes. **Objetivo:** Descrever as causas de óbito de uma série de pacientes com Leucemia Linfocítica Crônica (LLC). **Materiais e métodos:** Estudo observacional retrospectivo através da análise dos prontuários digitais de pacientes adultos atendidos no Hospital de Transplantes Euryclides de Jesus Zerbini-Hospital Brigadeiro. Critérios de inclusão: 1) pacientes com idade superior a 18 anos com diagnóstico de LLC; 2) pacientes que faleceram durante o acompanhamento; 3) dados relacionados ao óbito disponíveis no prontuário digital. **Resultados/Discussão:** Entre janeiro de 2000 e julho de 2022, 516 pacientes com diagnóstico de LLC foram seguidos em nosso ambulatório. Nesse período, 100 pacientes faleceram e possuíam os dados relacionados ao óbito disponíveis. A mediana de seguimento foi de 63 meses (variação:2-224). A mediana de idade destes pacientes ao diagnóstico foi de 57 anos (variação:33-87) e 55% eram do sexo masculino. Quarenta e um por cento eram Binet A, 29% eram Binet B e 30% eram Binet C. Setenta e dois por cento possuíam mais de uma comorbidade, sendo as mais frequentes: diabetes, hipertensão arterial e doença renal crônica. Cinquenta por cento apresentavam ECOG 0, 31% ECOG 1 e 19% ECOG 2 ou superior. Quanto à distribuição de acordo com a escala CIRS (Cumulative Illness Rating Scale): 30% tinham 4-6 pontos, 33% tinham 7-9 pontos, 37% tinham 10 ou mais pontos. Avaliada em 62 pacientes, a Beta-2-microglobulina estava elevada em 79% dos casos. FISH para deleção

do 17p, realizado em 18 pacientes (18%), apresentando del17p em 4 pacientes (22%). A pesquisa de hipermutação somática do IgHV, realizada em 9 pacientes, revelou IgHV não mutado em 6. Setenta e sete pacientes haviam recebido tratamento específico durante o seguimento. A causa da morte foi relacionada a LLC em 53 pacientes. Nestes pacientes, as mais frequentes foram: infecção em 41 (77%) casos (sendo COVID em 4 -10%), progressão de doença em 9 (17%) (ex: anemia hemolítica autoimune refratária, síndrome de Richter, Leucemia Mieloide Aguda pós tratamento e restrição a transfusão por motivo religioso), cardiovascular em 2 (4%) e causa desconhecida em 1 (2%). Trinta e um pacientes (58%) estavam recebendo tratamento no momento do óbito (94% com quimioimunoterapia e 6% com ibrutinibe). Nos 47 casos em que o motivo do falecimento não teve relação com a LLC, as principais causas foram: infecção em 36 (75%) casos (a maioria por pneumonia, sendo 11 casos com COVID), segunda malignidade em 3 (6%), eventos cardiovasculares em 5 (11%) e causas desconhecidas em 4 (8%). **Conclusão:** Trata-se de um grupo de pacientes, que apesar de apresentar idade mediana abaixo de outras casuísticas de pacientes com LLC da literatura, apresenta alta incidência de comorbidades e performance status inferior (refletidos pelo ECOG e CIRS). A principal causa de óbito tanto relacionada como não relacionada a LLC foi infecção, o que aponta para a necessidade de melhor manejo dessas complicações e do uso de terapias com menor risco de levar ao desenvolvimento das mesmas.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.384>

CONCOMITANT USE OF VENETOCLAX 100 MG AND KETOCONAZOLE TO TREAT CLL IN A PUBLIC CENTER IN BRAZIL

FM Marques ^{a,b}, V Pfister ^{a,b}, PA Fernandes ^b, VC Molla ^{a,c}, M Yamamoto ^a, MV Gonçalves ^{a,b}, C Arrai-Rodrigues ^{a,b,c}

^a Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, Brazil

^b Associação Brasileira de Hematologia e Hemoterapia (ABHH), Brazil

^c Hospital Nove de Julho, São Paulo, Brazil

Introduction: Venetoclax has demonstrated substantial efficacy in the treatment of chronic lymphocytic leukemia (CLL). However, the metabolism of venetoclax primarily relies on the cytochrome P450 enzyme CYP3A4, which can be influenced by concurrent administration of strong CYP3A4 inhibitors (ex: ketoconazole). These drugs have the potential to interact with venetoclax by inhibiting its metabolism resulting in elevated venetoclax plasma concentrations. Venetoclax availability in the public setting in Brazil is currently limited, with irregular donations being the only possible source. Therefore, we have made the decision to utilize ketoconazole to save venetoclax tablets in an effort to maximize treatment opportunities for as many patients as possible. **Objective:** Evaluate the efficacy and safety of the combination therapy of ketoconazole, low-dose venetoclax, and rituximab in the treatment of patients with CLL. **Methods:** Patients received

venetoclax starting on day 22 of cycle 1, with a 5-week dose ramp-up (20 mg, 50 mg, 100 mg, and 200 mg). Subsequently, they received venetoclax 100 mg in combination with ketoconazole 200 mg daily until completion of cycle 12 (for patients in the first line of treatment) or cycle 24 (for patients in further treatment lines). Intravenous rituximab was also administered for six cycles, 375 mg/m² in cycle 1 and 500 mg/m² in cycles 2 to 6. All patients included in the analysis had received a minimum of 6 months of treatment at the time of data collection. **Results:** A total of 21 treatment regimens for 18 patients were included in this analysis. The median duration of venetoclax treatment was 12 months, ranging from 6 to 24 months. Six patients (29%) received the treatment as a first-line therapy, 5 (24%) as a second-line therapy, 8 (38%) as a third-line therapy, and the remaining patients received it in further lines of treatment. The overall response rate was 100%, with 14 treatments leading to a complete response and 7 treatments to a partial response. Among the partial responders, 4 patients are still receiving treatment, and 2 patients completed six months of treatment and were referred to an allogeneic stem cell transplantation. The most common grade 3 or 4 adverse event observed was neutropenia, which occurred in 12 treatments. Notably, no cases of grade 2 or higher hepatic toxicity related to ketoconazole were reported. Additionally, there were no treatment-related deaths observed in the study. At a median follow-up of 19 months (range: 6-33), the median progression-free survival (PFS) has not been reached, and the PFS at 24 months was 83%. Three cases of disease progression occurred after 26, 30, and 39 months of treatment. All three patients were successfully retreated with the same treatment combination and achieved at least a partial response again. The median overall survival (OS) has not been reached, and the OS at 24 months was 95%. Three deaths were recorded during the study period: one patient died from acute myelogenous leukemia, one patient from a myocardial infarction, and one patient due to an unrelated intestinal bleeding. **Discussion and conclusion:** Our data indicate that the combination of ketoconazole, low-dose venetoclax, and rituximab showed favorable tolerability and promising effectiveness in patients with CLL. Further studies are warranted to confirm these observations and validate the potential benefits of this combination regimen in the management of CLL in similar settings.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.385>

RESULTS OF CONSERVATIVE INDICATION CRITERIA FOR FIRST-LINE TREATMENT IN CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA: INSIGHTS FROM THE BRAZILIAN REGISTRY OF CLL

FM Marques ^{a,b,c}, V Pfister ^{a,c}, LLM Perobelli ^b, V Buccheri ^d, R Santucci ^e, GN Ribeiro ^f, N Hamerschlag ^g, MV Gonçalves ^{a,c}, CS Chiattoni ^{a,h}, C Arrai-Rodrigues ^{a,c,i}

^a Brazilian Registry of CLL (BRCLL) - Associação Brasileira de Hematologia e Hemoterapia (ABHH), Brazil

^b Hospital de Transplantes Euryclides de Jesus

Zerbini - Hospital Brigadeiro, São Paulo, Brazil

^c Division of Hematology, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, Brazil

^d Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, Brazil

^e Instituto Hemomede de Oncologia e Hematologia, São Paulo, Brazil

^f Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, Brazil

^g Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE), São Paulo, Brazil

^h Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (ISCMSp), São Paulo, Brazil

ⁱ Hospital Nove de Julho, São Paulo, Brazil

Introduction: Chronic lymphocytic leukemia (CLL) exhibits diverse treatment requirements, with some patients receiving immediate treatment while others remain under observation. In 2008, the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) established criteria for treatment indications, widely adopted in clinical practice and trials. The Brazilian Group of CLL (BGCLL) has been evaluating a more conservative approach to treatment indication performed in multiple centers, which avoids predefined cutoff levels for cytopenias and refrains from considering progressive lymphocytosis, extranodal involvement, or disease-related symptoms as isolated criteria. However, the safety and potential different outcomes of this conservative approach compared to the strict IWCLL criteria remain uncertain. **Objective:** This study aims to compare the outcomes of CLL patients without indication for treatment according to the BGCLL criteria, who were either treated or not based on the center's decision. **Methods:** We conducted a retrospective analysis of CLL patients enrolled in the Brazilian Registry of CLL, observed between January 2009 and July 2023, meeting the minimum data availability criteria for analysis and following IWCLL inclusion guidelines. **Results:** A total of 2412 patients from 43 centers were included. Among them, 1326 patients (55%) met the IWCLL criteria for treatment indication, while only 558 patients (23%) fulfilled the more conservative BGCLL indication. Of the 1254 untreated patients, 50 (20%) had a treatment indication based on IWCLL guidelines. Common indications for treatment initiation included cytopenias in 160 patients (64%), disease-related constitutional symptoms in 43 patients (17%), and symptomatic lymphadenopathy in 22 patients (9%). Non-treatment despite having an indication was attributed to BGCLL's more conservative criteria in 67% of cases, severe comorbidities in 6%, and death during follow-up in 27%. Among the 1158 treated patients, 93 patients (8%) received treatment despite lacking a treatment indication according to the IWCLL criteria. According to BGCLL's conservative criteria, 602 (52%) treated patients did not have a treatment indication. After a median follow-up of 58 months (range: 3-506), the overall survival (OS) was 70% at 8 years. Among patients without an indication for treatment according to BGCLL's conservative criteria, OS was significantly worse in treated patients (79%) compared to untreated patients (64%, $p < 0.0001$, figure 1). **Conclusion:** These real-

world data demonstrate that a conservative approach in indicating first-line treatment for CLL is safe and associated with improved survival, possibly by mitigating toxicities and treatment-related complications such as clonal selection. Furthermore, this strategy may conserve resources, enhancing drug accessibility for a larger number of patients in clear need of treatment, particularly in low-income countries.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.386>

FRAILITY ASSESSMENT AS PREDICTOR OF BLEEDING FOR PATIENTS TREATED WITH ACALABRUTINIB

TX Carneiro^{a,b,c}, JLS Sales^a, JS Tavares^a,
IJM Wanderley^a, JKD Santos^a, LBC Leão^{b,c},
LDS Pimentel^b, NS Moraes^a

^a Universidade do Estado do Pará (UEPA), Belém, Brazil

^b Hospital Ophir Loyola (HOL), Belém, Brazil

^c Hospital Porto Dias Mater Dei, Belém, Brazil

Introduction: The American Society of Clinical Oncology (ASCO) promotes the routine use of a comprehensive geriatric assessment, particularly emphasizing frailty, to identify vulnerabilities not detected in the standard clinical evaluation. However, frailty remains an under-explored topic in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL), especially concerning modern treatments such as Bruton's tyrosine kinase inhibitors (BTKi). There's a paucity of data linking this assessment to treatment toxicity. **Objective:** To document the clinical progression of CLL patients undergoing Acalabrutinib treatment and correlate toxicity with a frailty assessment protocol. **Methodology:** Patients treated with Acalabrutinib underwent a specific geriatric assessment protocol. For frailty assessment, the modified Fried frailty criteria and the Frail Scale were employed. The Lawton scale was used to gauge functionality in instrumental activities of daily living (IADL), and sarcopenia was assessed in accordance with the updated guidelines from the European Working Group on Sarcopenia. **Results:** Two patients were clinically categorized as frail and one as robust. Patient J.R.M, a 95-year-old female without significant comorbidities, was classified as frail, sarcopenic, and dependent for IADLs. She commenced treatment with Acalabrutinib, but after nine days, experienced severe skin bleeding leading to drug discontinuation. The second patient, M.N.G.O, a 78-year-old hypertensive female, was also identified as frail, sarcopenic, with IADL impairment. After initiating Acalabrutinib therapy, she developed skin and muscular bleeding shortly after, prompting immediate cessation. The last patient, R.S.M, a 91-year-old male with well-managed multiple comorbidities, was categorized as robust and non-sarcopenic. He has been on Acalabrutinib treatment for CLL for 1 year and 7 months, displaying a positive therapeutic response, no side effects, and full independence in IADLs. **Discussion:** Acalabrutinib is a second generation BTKi, safer than Ibrutinib. Its use has been suggested as safe in any age group. Still, data in frail patients is scarce. The German CLL study group provided safety data on Acalabrutinib in elderly patients but did not

specifically detail the adverse effects in patients meeting the criteria for frailty syndrome. Conclusion: The presented cases suggest that geriatric assessment may be a more accurate predictor of adverse events in BTKi treatment than chronological age. Thiago Xavier Carneiro receives honoraria from Janssen.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.387>

FRAILITY ASSESSMENT IN PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA TREATED WITH THE COMBINATION OF VENETOCLAX AND IBRUTINIB

TX Carneiro^{a,b,c}, JLS Sales^a, JS Tavares^a,
IJM Wanderley^a, JKD Santos^a, LDS Pimentel^b,
NS Moraes^a

^a Universidade do Estado do Pará (UEPA), Belém, Brazil

^b Hospital Ophir Loyola (HOL), Belém, Brazil

^c Hospital Porto Dias Mater Dei, Belém, Brazil

Introduction: The American Society of Clinical Oncology (ASCO) advocates for the routine use of a comprehensive geriatric assessment, emphasizing frailty, to pinpoint vulnerabilities that might go unnoticed in standard clinical evaluations. Currently, limited information is available on the optimal management of toxicity in patients treated with the combination of new agents for Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). **Objective:** To delineate the geriatric assessment of a CLL patient who underwent treatment with a combination of Venetoclax and Ibrutinib. **Methodology:** The patient in question followed a service-specific geriatric assessment protocol. Frailty was assessed using the modified Fried frailty criteria and the Frail Scale. Instrumental Activities of Daily Living (IADL) functionality was gauged using the Lawton scale, while sarcopenia was evaluated in line with the updated guidelines from the European Working Group on Sarcopenia. **Results:** R. S.A., a 74-year-old male with no notable comorbidities, was referred in 2019 due to the discovery of 6 cm intra-abdominal lymph nodes on a CT scan. An axillary lymph node biopsy confirmed a lymphocytic lymphoma diagnosis. His complete blood count was within the normal range. He was under observation until the end of 2020 when he began to show symptoms and had enlarged retroperitoneal lymph nodes measuring 9.3 cm, along with increased cervical, supraclavicular, axillary, and mediastinal lymph nodes. The IgVH mutation test was inconclusive, and the 17p deletion was not detected. Ibrutinib therapy was initiated in January 2021 with a dosage of 140 mg administered three times daily. The patient saw a generalized reduction in lymphadenopathy after 9 months. A Positron Emission Tomography (PET) scan in January 2023 revealed 2.5 cm abdominal lymph nodes, with the patient being asymptomatic. He expressed an interest in limited-duration therapy and had a detectable residual disease at 1% in the peripheral blood. Before the combined therapy, the geriatric assessment rated him as robust, independent for IADLs, and with no motor function impairments. Venetoclax therapy commenced in January 2023. The patient

progressed without symptoms of tumor lysis or any other adverse symptoms after 6 months of combined therapy. **Discussion:** The combined therapy of Ibrutinib and Venetoclax, which has recently gained approval, was researched in elderly patients or those with comorbidities in the GLOW study. This study exclusively utilized age over 65 and comorbidities as predictors of toxicity (CIRS). Significant adverse effects were reported, with 69% of patients experiencing grade 3/4 adverse events. We postulate that, in the described case, the geriatric assessment could identify a patient who, despite advanced chronological age, was able to tolerate the treatment without dose reductions or adverse events. **Conclusion:** The geriatric assessment holds promise as a predictive tool for toxicity in the combined therapy of Ibrutinib and Venetoclax for CLL. Thiago Xavier Carneiro receives honoraria from Janssen.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.388>

LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA E OUTRAS SÍNDROMES MIELOPROLIFERATIVAS CRÔNICAS INCLUINDO AS POLICITEMIAS

INIBIDORES DE AURORA QUINASES EXIBEM ATIVIDADE ANTINEOPLÁSICA EM CÉLULAS BA/F3 CSF3RT618I

NS Parducci^a, ADMB Garnique^a, K Lima^{a,b},
JAEG Carlos^a, NP Fonseca^{c,d}, LBL Miranda^a,
EM Rego^b, F Traina^{c,d}, JA Machad-Neto^b

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

^b Laboratório de Investigação Médica em Patogênese e Terapia Dirigida em Onco-Imuno-Hematologia (LIM-31), Departamento de Clínica Médica, Divisão de Hematologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP, Brasil

^c Departamento de Imagem Médica, Hematologia e Oncologia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

^d Centro de Terapia Celular, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

Objetivos: As neoplasias mieloproliferativas (NMP) se consolidam como um grupo relevante de doenças derivadas do mau funcionamento do processo de hematopoese e têm por atributo particular a proliferação aumentada de uma ou mais séries mieloides. Dentre estas, distinguem-se as leucemias neutrofílicas crônicas (LNC), causadas pela mutação T618I do gene CSF3R, traço que gera a ativação do receptor independente de ligante e a sinalização *downstream* através da via JAK2/STAT. Estudos anteriores em linhagem linfocítica dependente de IL3, Ba/F3, demonstraram que mutações em BCR::ABL1 e JAK2^{V617F} aumentaram a expressão de proteínas da família da aurora quinase (AURKs), mais especificamente de AURKA e de AURKB. Estudos pré-clínicos têm ilustrado a

eficácia de inibidores farmacológicos das AURKs como anti-neoplásicos. Delimitado o atual cenário, foram avaliados os efeitos celulares e moleculares dos inibidores farmacológicos de AURKs em modelo celular com a mutação CSF3R^{T618I}. **Material e métodos:** As respostas aos fármacos foram verificadas por meio da execução de ensaios de viabilidade celular por MTT, ensaio clonogênico, apoptose (anexina V/IP e citometria de fluxo [CF]), ciclo celular (CF), Ki-67 (CF), Western Blot e PCR quantitativo. **Resultados:** Os fármacos inibidor de aurora A I, AZD1152-HQPA e reversina obtiveram IC50 de 15,8 μ M, 0,16 μ M, 0,12 μ M para 48 h, respectivamente. A concentração de 0,12 μ M de AZD1152-HQPA e reversina impediu a formação de colônias, e, quando administrados na concentração de 0,16 μ M, deslocaram 95% e 97% da população celular para a apoptose. Houve redução de mais de 26% da população proliferativa no grupo exposto ao inibidor de aurora A I, 54% naquelas expostas ao AZD1152 e 78% no grupo tratado com reversina, obtendo-se, em conjunto, um aumento de células em subG1 e poliploides. Mecanismos anti-apoptóticos e fundamentais para a progressão do ciclo foram apaziguados por meio da redução do conteúdo das proteínas p-AURK, p-Histona H3 e p-STAT5. Os fármacos AZD1152-HQPA e reversina induziram a clivagem de PARP1 (marcador de apoptose) e a expressão de γ H2AX (marcador de dano no DNA). O inibidor de aurora A I reduziu significativamente a expressão de Nfkb1 e Bcl2, o que também foi verificado para reversina, tendo o último fármaco modulado, em conjunto, genes relacionados ao ciclo celular (Ccne1, Mybl2, Ccna2, Ccnb1, Cdkn1a e Gadd45a) e à apoptose (Birc5, Bax e Bbc3). O composto AZD1152-HQPA reduziu a expressão de Mcl1. **Discussão e conclusão:** Em resumo, nossos dados indicam que os inibidores mais seletivos para AURKB, AZD1152-HQPA e reversina, mostraram maior potencial antineoplásico em linhagem celular murina transformada pela mutação CSF3R^{T618I}, causando uma diminuição na viabilidade celular, clonogenicidade e proliferação e favorecendo uma rede molecular supressora de tumor. Nossos resultados fornecem novos insights sobre o uso de inibidores de aurora quinases no contexto da LNC.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.389>

LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA E LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA AFETANDO SIMULTANEAMENTE O MESMO PACIENTE

PHCO Almeida^a, MBF Pimenta^b,
LHC Fernandes^a, MBDC Freire^b, FCF Pimenta^b,
LCB Cruz^a, ECE Fialho^c, MBF Pimenta^b

^a Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa, PB, Brasil

^b Faculdade de Medicina Nova Esperança (FAMENE), João Pessoa, PB, Brasil

^c Hospital Napoleão Laureano, João Pessoa, PB, Brasil

Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) e a Leucemia Mieloide Crônica (LMC) são as leucemias mais comuns em idosos. No entanto, a ocorrência sequencial de LMC seguida de LLC no mesmo paciente é considerado extremamente raro.

Relatamos um homem diagnosticado com LMC aos 40 anos em 2003, cromossomo Filadélfia (Ph) positivo e tratado com mesilato de imatinibe. Ele obteve remissão hematológica, citogenética, e remissão molecular profunda para enfermidade. Quatorze anos após o diagnóstico de LMC(2017), ele desenvolveu leucocitose com linfocitose acima de 5.000 mm³ de forma sustentada por mais de 04 semanas. A persistência do achado laboratorial ao hemograma e a imunofenotipagem de sangue periférico confirmou tratar-se de proliferação clonal com linfócitos CD5 e CD23 positivos, confirmando tratar-se de LLC. A doença permanece estável, a LLC não precisou tratamento até o momento seguindo assintomático para esta enfermidade. Permanece com Mesilato Imatinibe em remissão molecular profunda.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.390>

AD80 HAS ANTINEOPLASTIC EFFECTS ON HUMAN AND MURINE CML CELL MODELS

LBL Miranda^a, K Lima^b, NO Rossini^c, EM Rego^b,
MVB Dias^c, F Traina^d, JA Machad-Neto^a

^a Department of Pharmacology, Instituto de Ciências Biomédicas (ICB), Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, Brazil

^b Laboratório de Investigação Médica em Patogênese e Terapia Dirigida em Onco-Imuno-Hematologia (LIM-31), Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, Brazil

^c Department of Microbiology, Instituto de Ciências Biomédicas (ICB), Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, Brazil

^d Department of Medical Imaging, Haematology, and Oncology, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, Brazil

Objectives: Chronic myeloid leukemia (CML) is characterized by the expression of the BCR::ABL1 protein, which presents constitutive kinase activity. Imatinib is a drug that was rationally developed to have the tyrosine kinase protein as its target, and it represented a shift in outcome for patients with CML, as well as in drug development. Kinase inhibitors have been explored ever since due to their specificity, but literature has already described resistance to the current treatments, such as the T315I mutation. AD80 is a new molecule described as a multikinase inhibitor and there are no studies on it in CML models, therefore this study aims to fill that gap. **Materials and methods:** For the study, the human cell lines K562 and KU812, and the murine cell line Ba/F3 BCR::ABL1^{T315I} were used. Viability was analyzed by MTT assay, cell cycle progression, autophagy, and apoptosis were assessed by flow cytometry, and protein expression was analyzed by western blot. **Results:** All cell lines responded to AD80 treatments in a dose- and time-dependent manner, with K562 being the most resistant (all $p < 0.05$). The compound induced apoptosis and disrupted cell cycle progression in all cell lines, autophagy in K562 cells, but not KU812 (all $p < 0.05$). The protein expression analysis revealed that AD80 treatments inhibited the

expression of phosphorylated STAT5 and S6RP, decreased the expression of LC3B and SQSTM1/p62, induced PARP1 cleavage, and the expression of γ H2AX. **Discussion:** Both KU812 and Ba/F3 BCR::ABL1^{T315I} cell lines responded similarly to AD80 treatments, with IC50 as low as 0.3 μ M at 72 h for KU812. Interestingly, only K562 showed autophagy induction when treated with AD80, and the compound caused the cells to stop their cycle at different phases: K562 cells had an increase in the population of cells at the S phase, KU812 at subG1 and Ba/F3 BCR::ABL1^{T315I} had an increase in polyploid cells. The protein analysis revealed that AD80 inhibits the expression of cells related to cell growth and proliferation, decreased the expression of autophagy markers, which indicates that they were being consumed and therefore autophagy was happening, and induced the expression of proteins related to cell death and DNA damage, confirming what was found in the apoptosis assays. **Conclusions:** AD80 exhibits antineoplastic effects on CML cells, including the transfected murine cell line containing the mutation that confers resistance to imatinib. In this study we highlighted the cellular and molecular effects of the compound, opening up future research possibilities. **Funding:** Supported by FAPESP, CNPq, and CAPES.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.391>

DETECÇÃO DE VARIANTES Y253H E E255K DO BCR::ABL1 EM PACIENTES COM LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA NO ESTADO DO AMAZONAS

VC Costa^a, MOD Nascimento^a, MOD Santos^b, TCD Santos^b, GSP Braz^b, LPS Mourão^{b,c}, WO Azevedo^a, ROD Santos^a, AM Tarragô^{b,c}, GAV Silva^{b,c}

^a Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM), Manaus, AM, Brasil

^b Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Hematologia (PPGH), Universidade do Estado do Amazonas (UEA), Manaus, AM, Brasil

^c Universidade do Estado do Amazonas (UEA), Manaus, AM, Brasil

Introdução: A Leucemia Mieloide Crônica (LMC) é uma doença hematológica classificada como Neoplasia Mieloproliferativa (NMP), caracterizada por transformação maligna e proliferação clonal de uma célula Troco Hematopoietica (HSC). A LMC é caracterizada primariamente pelo cromossomo Filadélfia (Ph), que é uma alteração cromossômica estrutural do tipo translocação dos genes *Breakpoint Cluster Region* (BCR) e *Abelson* (ABL), localizados nos cromossomos 22 e 9, respectivamente. Variantes do BCR::ABL têm sido associadas à resistência ao tratamento com inibidores de tirosina quinase, como a Y253H e E255K. **Objetivos:** Neste estudo desenvolvemos metodologia para detecção de variantes Y253H e E255K no gene BCR::ABL1 por PCR-RFLP em pacientes com Leucemia Mieloide Crônica. **Métodos:** Amostras de sangue periférico foram coletadas de pacientes diagnosticados com LMC, sendo

submetidas aos ensaios moleculares. Amostras de RNA foram submetidas à síntese de DNA complementar, realizando-se PCR-RFLP para identificação das variantes Y253H e E255K BCR::ABL1. Análise de fragmento foi realizada em gel de agarose a 2,5% para identificação das amostras positivas para as variantes. **Resultado:** No presente estudo verificou-se 27 amostras de ambos os gêneros, 20 homens (74%) e 7 mulheres (26%) com idade média de 54,4 ($\pm 11,64$). Com base a origem dos pacientes, observou-se uma predominância maior de pacientes de Manaus (74%), capital do Amazonas, seguida dos interiores e outras localidades do Amazonas. Os pacientes apresentavam em média o quantitativo de BCR::ABL1 de 33,59, considerado como relativamente alto, sendo de extrema importância destacar o rastreamento de possíveis variantes localizadas no oncogene BCR::ABL1. Diferentes variantes BCR::ABL1 estão associadas a um prognóstico desfavorável ao paciente. De 27 amostras avaliadas no PCR-RFLP, somente uma foi positiva para a variante E255K. **Discussão:** Entre os indivíduos examinados neste estudo, ocorreu alteração da terapia em mais de 60% dos casos investigados, e houve um predomínio do emprego do Nilotinibe como o principal inibidor da tirosina quinase para aqueles que manifestaram intolerância e/ou resistência ao Imatinibe. No presente estudo, dos 27 pacientes com LMC apenas um paciente foi positivo para a variante E255K do gene BCR::ABL1, um número relativamente baixo o que difere de estudos anteriores, sendo observada uma frequência de 3,8% e 11,9%. **Conclusão:** A avaliação das variantes Y253H e E255K possibilita novas perspectivas no manejo dos pacientes com LMC no Estado do Amazonas. Porém, ressaltamos a importância de avaliar as variantes em uma população com n amostral maior e realização do sequenciamento genético para identificação de possíveis variantes presentes no BCR::ABL1.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.392>

SARCOMA GRANULOCÍTICO COMO SINTOMA DE APRESENTAÇÃO DA LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA EM FASE BLÁSTICA: RELATO DE CASO

BMB Bregagnollo, AB Scheffer, P Eickhoff, PJM João, VJF Corrêa, MTC Rodrigues, PC Jericó, AL Emrich, TS Arruda, MB Carvalho

Centro de Pesquisas Oncológicas de Santa Catarina (CEPON), Florianópolis, SC, Brasil

Introdução: O sarcoma granulocítico (SG) é uma neoplasia rara constituída por células mieloides imaturas que formam uma massa tumoral extramedular e ocorre em aproximadamente dois casos em cada milhão de adultos. O objetivo é relatar o caso de uma paciente com apresentação inicial de SG de partes moles em asa do ilíaco esquerdo que levou ao diagnóstico de Leucemia Mieloide Crônica (LMC) em fase blástica. **Material e método:** Revisão retrospectiva do prontuário médico. **Resultado:** Feminina, 50 anos, previamente hígida, procurou atendimento referindo dor no quadril esquerdo. Foi solicitada ressonância nuclear magnética (RNM) de quadril, que evidenciou lesão na asa do osso ilíaco

esquerdo de 6,3 x 4,8 x 3,5cm, próximo ao teto da acetábulo, associado a componente de partes moles. O hemograma apresentava-se com anemia (Hb = 10,2 g/dL), leucocitose ($104.250/\text{mm}^3$) e plaquetose ($1.317.000/\text{mm}^3$). Assim, foi realizada biópsia da lesão de partes moles, que revelou infiltração por neoplasia mieloproliferativa. Na imunofenotipagem (IMF), foram detectados 76% de blastos mieloides. Esses achados deram suporte ao diagnóstico de SG. Foi realizado aspirado e biópsia de medula óssea (MO), em que a primeira não evidenciou populações com alteração de fenótipo, mas mostrava-se hiper celular para idade. A segunda, apresentou rede reticulínica difusamente aumentada (1 a 2+/4+). Os estudos moleculares foram positivos para o transcrito de fusão t(9;22) BCR/ABL1 p210, transcrito B3A2. Cariótipo de MO, evidenciou cromossomo philadelphia em 11% das células analisadas 46, XX,t(9;22)[2]; 46,XX[16]. A paciente foi tratada com quimioterapia de indução, daunorubicina e citarabina (3+7), junto com imatinibe 600 mg ao dia, seguido por dasatinibe 140 mg ao dia, além de radioterapia do osso ilíaco 30Gy. Foi contraindicada o Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas alogênico devido altos títulos de anti-HLA. Uma nova biópsia da lesão foi realizada após 2 meses de tratamento, cuja análise anatomopatológico e imuno-histoquímica evidenciaram ausência de infiltração neoplásica; na IMF não foram detectados blastos leucêmicos. Foi ainda realizada RNM de controle, que demonstrou clara redução da lesão e predomínio de edema de partes moles, o que sugeriu resposta ao tratamento. Após 2 meses de TKI, BCR /ABL1 p210 atingiu 0,23% e após 13 meses 0,014%, ou seja, atingiu uma resposta molecular maior. **Discussão:** O SG raramente é a apresentação inicial da LMC, como no caso relatado. Casos de SG descritos na literatura são heterogêneos, com prognóstico variável e geralmente indicam recaída ou progressão. Há poucos estudos que investigam o desenvolvimento e a progressão do SG devido a sua capacidade de se manifestar em locais de tecidos moles, onde não são facilmente identificáveis. **Conclusão:** Descrevemos o caso de uma mulher que foi diagnosticada com LMC já em fase blástica, por meio de um SG em região ilíaca esquerda. A presença de LMC e sua potencial progressão para SG acarreta em múltiplas implicações para a prática hematológica. São necessários mais estudos para compreensão do melhor manejo da crise blástica e sua prevenção por meio de uma redução precoce ou eliminação do gene BCR-ABL.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.393>

MIELOFIBROSE PRIMÁRIA CRÔNICA COM AUSÊNCIA TOTAL DE ESPLENOMEGALIA: UM RELATO DE CASO

EG Martins ^a, FP Viana ^a, HFV Fernandes ^b

^a Fundação Benedito Pereira Nunes (FBPN), Faculdade de Medicina de Campos (FMC), Campos dos Goytacazes, RJ, Brasil

^b Hospital Escola Álvaro Alvim (HEAA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: A Mielofibrose Primária Crônica (MFP) é um distúrbio clonal originado de uma célula progenitora

hematopoética pluripotente, acompanhada de alterações reacionais intensas do estroma medular, com fibrose colagênica, osteosclerose e angiogênese, gerando a longo prazo uma hipofunção medular. Consequentemente, as células progenitoras hematopoéticas passam a se originar de forma ectópica em órgãos como baço e fígado. Por esse motivo, uma das principais manifestações clínicas da doença é a esplenomegalia. **Objetivo:** Relatar um caso de MFP JAK2 positiva, com critérios diagnósticos clínicos e histopatológicos fechados, porém muito atipicamente apresentando-se com a ausência total de esplenomegalia. **Materiais e métodos:** As informações contidas neste trabalho foram obtidas por meio da revisão do prontuário, com o termo de consentimento livre e esclarecido, contendo informações do exame físico realizado e resultados de exames complementares, registro dos métodos de diagnóstico, tratamento que o paciente foi submetido e revisão da literatura. **Resumo do relato de caso:** Paciente de 73 anos, internado com sintomas de falência medular, sendo submetido a múltiplas provas laboratoriais, que revelaram pancitopenia. Foram realizados exames de imagem, que negaram a presença de organomegalias. Seguiu-se com biópsia da medula óssea, análise histopatológica e imunofenotipagem que revelaram aspecto compatível com MFP. A presença de mutação do gene JAK2 positiva, a exclusão detalhada de outras doenças mieloproliferativas, além de outros critérios menores, fecharam o diagnóstico da doença. O paciente evoluiu com múltiplas complicações ligadas a imunodepressão associada ao quadro e o desfecho do caso foi negativo. **Discussão:** Na MFP, a invasão medular pelos fibroblastos se torna mais proeminente a longo prazo, afetando a capacidade medular de proporcionar adequada hematopoiese, favorecendo a debilidade imunológica e cursando com o agravamento dos sintomas constitucionais e possíveis quadros infecciosos oportunistas, como visto no paciente descrito no relato. Somado a esse panorama clínico, a evidência da esplenomegalia constitui um fator crucial na hipótese diagnóstica da MFP. Contudo, o paciente apresentava ausência total de esplenomegalia, conforme imagens presentes no artigo, o que resultou em um fator confusional importante na linha de pensamento e avaliação da doença. Porém, a apresentação histopatológica e imunofenotípica clássica (com imagens das lâminas presentes no artigo), a positividade de mutação no gene JAK2 e a exclusão completa de outras doenças mieloproliferativas marcavam os 3 critérios maiores para diagnóstico da doença, que, somados aos critérios menores de apresentação de anemia e aumento do LDH sérico, fechavam formalmente o diagnóstico de MFP. **Conclusão:** Portanto, um paciente com mutação do gene JAK2 positiva, com emagrecimento expressivo nos últimos 6 meses, com aspirado de medula óssea compatível, exclusão completa da possibilidade de outras doenças mieloproliferativas, apresentando anemia e considerável plaquetopenia associada, com ausência total de esplenomegalia (sinal típico da mielofibrose primária crônica), cursa sendo um quadro inabitual às descrições desta associação na literatura indexada e atualmente disponível, fator esse que demonstra a relevância deste relato em questão para aprofundamento e conhecimento das formas atípicas que a doença pode se expressar.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.394>

RELATO DE CASO: LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA COM ENVOLVIMENTO CUTÂNEO

BK Losch^a, FK Tornquist^a, VL Bueno^a,
MFL Pezzi^a, AH Schuck^a, TS Hahn^a,
LV Calderan^a, EW Silva^a, LM Lorenzini^a,
RD Lorandi^b

^a Universidade de Caxias do Sul (UCS), Caxias do Sul, RS, Brasil

^b Hospital Geral de Caxias do Sul, Caxias do Sul, RS, Brasil

Introdução: A leucemia promielocítica aguda (LMA M3) se relaciona com manifestações clínicas iniciais diferentes do usual das leucemias agudas, destacando-se quadros hemorrágicos importantes. A LMA M3 é causada por uma proliferação clonal de promielócitos anormais associados à translocação t(15,17) (q22;q21), culminando na formação do oncogene PML-RARA que leva ao bloqueio da maturação celular. **Objetivo:** Relatar o caso de uma leucemia pró-mielocítica com lesões cutâneas. **Relato de caso:** Paciente feminina, 76 anos, buscou atendimento por epistaxe importante, mal-estar, fadiga, inapetência e perda ponderal. Refere ter acompanhamento prévio por anemia e plaquetopenia sem causa conhecida. Ao exame físico, apresentava equimoses em membros inferiores e superiores em diversas fases de cicatrização e lesão nodular ulcerada de base eritematosa em região do mento que, segundo familiares, aparecera há seis meses. Exames laboratoriais iniciais evidenciaram importante pancitopenia, com 460 leucócitos/mm³ e hemoglobina de 7 g/dL. Assim, procedeu-se à biópsia de medula óssea (MO), a qual foi compatível com leucemia pró-mielocítica em imunofenotipagem. Ademais, a biópsia da lesão em mento demonstrou correlação à leucemia. Dessa forma, foi iniciado tretinoína (ATRA) associado a daunorrubicina. Apesar disso, a paciente evoluiu com neutropenia febril concomitante a episódios de hematoquezia e sangramento vaginal, os quais foram atribuídos a plaquetopenia severa, visto que exames complementares não foram compatíveis com coagulação intravascular disseminada (CIVD). Após a paciente evoluiu com deterioração clínica importante, incluindo rebaixamento de consciência e insuficiência respiratória, sendo necessária a internação na UTI com ventilação mecânica, onde foi diagnosticada uma infecção por *Aspergillus*. O tratamento para infecção foi iniciado, contudo mesmo após 72 horas de uso do fluconazol paciente apresentava curva de piora clínica constante, vindo a óbito uma semana após o diagnóstico. **Discussão:** A leucemia cútis é caracterizada pela infiltração de células leucêmicas (mieloides ou linfoides) na pele. No geral, a leucemia cutânea ocorre em 10% a 15% dos pacientes com LMA e está associada, predominantemente, às variantes monocitóides M4 e M5, sendo extremamente rara em M3. As lesões são descritas como pápulas, nódulos e/ou placas, marrom-avermelhadas ou hemorrágicas de tamanhos variados, únicas ou múltiplas. Todavia, pápulas e nódulos eritematosos são relatados como os mais comuns. No que tange a LMA M3, representa uma emergência médica com alta taxa de mortalidade precoce devido à CIVD, característica da doença. Mas, apesar dessa situação dramática, possui excelente resposta

ao tratamento, com grandes chances de cura. O ATRA revolucionou o tratamento da M3, o qual age diminuindo a repressão transcricional, o que faz com que as células promielocíticas tratadas sofram diferenciação mieloide terminal e, finalmente, apoptose. **Conclusão:** Em suma, apesar de a LMA M3 ter uma apresentação clássica, devemos atentar para possíveis manifestações atípicas, permitindo um diagnóstico precoce. Assim, há maior controle no início do manejo com menor risco de complicações hemorrágicas fatais.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.395>

LEUCEMIA DE CÉLULAS PILOSAS CLÁSSICA (HCL) COM INFILTRAÇÃO DE SISTEMA NERVOSO CENTRAL (SNC): RELATO DE CASO

BM Borges, IAS Plentz, FC Domingos, GF Colli,
NS Castro, MB Carneiro, IA Siqueira,
IZ Gonçalves, RFP Fracarolli

Fundação Pio XII, Hospital de Amor de Barretos,
Barretos, SP, Brasil

Introdução: HCL é um raro distúrbio linfoproliferativo de células B maduras, em geral de curso indolente, que classicamente manifesta-se através da infiltração esplênica e da medula óssea. A apresentação clínica inclui esplenomegalia, citopenias, sangramentos e infecções. A invasão de SNC é descrita somente em outros seis casos na literatura e o manejo com inibidores de BRAF ainda é incerto. **Objetivo:** Relatar o caso de um paciente com HCL recidivante infiltrando SNC, 19 anos após o diagnóstico. As informações obtidas através de revisão do prontuário, entrevista ao paciente, registro sistemático dos métodos diagnósticos aos quais o paciente foi submetido e revisão da literatura. **Relato:** O.M.T, masculino, 61 anos, HCL refratária a 2 ciclos de cladribina (CDB) e esplenectomia, atingindo Remissão Clínica (RC) com Rituximab em monoterapia. Recidivado após 16 anos. Retornou no serviço com cefaleia esporádica e leucocitose expressiva (357.870/mm³ às custas de linfo/mononucleares). Constatado através de imunofenotipagem (IF) do sangue periférico presença de 96,5% de células compatíveis com HCL. Proposto novo tratamento com 6 ciclos de Rituximab. Em primeira infusão evoluiu com reação anafilática grave, necessidade de leito em UTI e evoluindo sem despertar após retirada de sedação. Realizados Tomografia e Ressonância de encéfalo cujas imagens detectaram presença de múltiplas lesões nodulares em parênquima cerebral com realce pós contraste. Coletado Líquido Cefalorraquidiano (LCR) com presença de células cabeludas, confirmando por IF, a infiltração líquórica pela doença de base. Diante disto, optado por pulsoterapia com metilprednisolona, mantida 2ª infusão de Rituximabe semanal, uma sessão de leucocitaférese (LCA) e protocolo MADIT enquanto aguardava vemurafenib (inibidor de BRAF). Obteve queda de leucometria de 236.380/mm³ para 177.760/mm³ com LCA, um dia após o procedimento, porém, durante segunda infusão do Rituximab apresentou nova descompensação hemodinâmica atribuída a síndrome de lise tumoral, evoluindo com desfecho fatal após 4 horas. **Discussão:** HCL é uma neoplasia hematológica rara. Fatores de risco tais quais sexo masculino e

apresentação na meia-idade são reconhecidos. Sua infiltração em SNC é uma entidade com apenas seis casos relatados em literatura. Apresentação clínica cursa com cefaleia, visão turva, linfocitose expressiva ou pancitopenia e meningite leucêmica. O uso de inibidores da mutação BRAF (vemurafenib) em baixas doses associadas a leucocitoaféreses seriadas (quando síndrome de leucostase associada) mostrou-se eficaz em apenas um dos casos na regressão total dos sintomas em sistema nervoso central em apenas um mês de terapia. Dada a sua ínfima incidência, as diretrizes terapêuticas e prognóstico permanecem obscuros acerca do tratamento ideal. **Conclusão:** HCL é uma doença linfoproliferativa de células B maduras com típicas projeções citoplasmáticas de incidência bastante incomum e curso geralmente indolente. A infiltração de SNC permanece como uma rara apresentação e as diretrizes para seu tratamento ainda são indefinidas. O presente relato objetiva contribuir, apesar do desfavorável desfecho, na documentação para o reconhecimento, manejo e possíveis direções de tratamento.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.396>

HEPATOTOXICIDADE PELO IMATINIB

VALC Filho, LG Carvalho, JPSD Santos,
CDCE Silva, I Leitão, A Apa, D Mercante,
E Orlando, F Nucci, M Praxedes

Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ,
Brasil

Objetivos: Descrever um caso de Leucemia Mieloide Crônica (LMC) que apresentou hepatite por Imatinibe e discutir a monitorização e conduta terapêutica. **M aterial e métodos:** Relato do caso de um paciente com LMC em fase crônica que desenvolveu hepatotoxicidade pelo Imatinibe, com recidiva após reintrodução do medicamento com dose reduzida. Análise do prontuário e pesquisa sobre o tema na base científica EMBASE. **Resultados:** Homem, 52 anos, sem comorbidades, assintomático, diagnosticado com LMC em fevereiro 2022, Sokal baixo risco, foi tratado com Hidroxiureia até junho, quando iniciou inibidor de tirosina quinase (TKI) Imatinibe 400 mg/dia. O hemograma mostrava anemia discreta e exames bioquímicos normais. Evoluiu com câimbras, artralgias e náuseas, que foram controlados. Em dezembro relatou piora das náuseas. Estava corado, anictérico e afebril e não apresentava adenomegalias ou hepatoesplenomegalia. Os exames mostraram hemograma normal, com provas de função hepática alteradas: TGO 109U/L, TGP 328U/L, GamaGT 37U/L, bilirrubinas normais. O Imatinibe foi suspenso e após ser afastada a possibilidade de hepatites virais, foi prescrita Prednisona 20 mg/dia. A resposta molecular não chegou a ser avaliada. A Ultra-sonografia abdominal mostrou esteatose hepática. O paciente negou uso de bebida alcoólica ou de outro medicamento, exceto bromoprida e permaneceu assintomático, em remissão hematológica até junho de 2023 quando, já com a função hepática normal, reiniciou Imatinibe na dose de 300 mg/dia. Após 45 dias foram observadas elevação das transaminases, com TGP mais de 20 vezes acima

do normal: TGO 362U/L, TGP 841U/L, GamaGT 84U/L, Bilirrubinas normais. O Imatinibe foi suspenso novamente e foi reiniciada a Prednisona. **Discussão:** O Imatinibe foi a primeira droga da classe dos TKI, para o tratamento da LMC, capaz de bloquear o produto do gen de fusão BCR-ABL e sua ação oncogênica, mudando a história natural da doença. A medicação, de uso contínuo, causa diversos efeitos colaterais, como a hepatotoxicidade, que costuma ser assintomática, transitória e geralmente observada no primeiro ano de tratamento, entretanto há relatos de casos graves com falência hepática e morte. Quando ocorre toxicidade pelo uso do Imatinibe é necessário monitorar a função hepática e afastar outras causas como interações medicamentosas que elevam o nível sérico de medicamentos, a exemplo do Paracetamol, abuso de álcool e reativação da hepatite B. A decisão de reiniciar o Imatinibe ou de trocar por um TKI de nova geração é uma questão difícil e pouco discutida na literatura. Uma meta-análise recente indicou que Nilotinibe, Ponatinibe e Bosutinibe estão associados com risco mais alto que o Imatinibe de causar lesão hepática, ao contrário do Dasatinibe. A escolha do TKI de segunda linha dependerá não só do potencial de hepatotoxicidade da droga, mas do perfil de efeitos adversos esperados, das comorbidades dos pacientes, da existência de mutações do BCR-ABL e da resposta molecular alcançada. **Conclusão:** Não há consenso na conduta a ser adotada nos casos de hepatotoxicidade grave aos TKI e estratégias de monitorização da função hepática, descontinuação da medicação, redução da dose, tratamento com corticosteroides e/ou troca para TKI de segunda ou terceira geração devem ser individualizadas.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.397>

EXPOSIÇÃO À MEDULA ÓSSEA JAK2V617F LEVA À DISFUNÇÃO DE CÉLULAS NK NORMAIS

IA Lopes ^{a,b}, CAB Garcia ^{a,b}, M Medeiros ^{a,b},
AFO Costa ^{a,c}, LS Binelli ^{a,b}, JL Schivianato ^{a,b},
PS Scheucher ^{a,b}, PVB Palma ^b, CLA Silva ^{a,b},
LL Figueired-Pontes ^{a,b}

^a Divisão de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular, 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 Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto (FUNDHERP), Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

^c Division of Hematology and Oncology, Department of Medicine, UAB Comprehensive Cancer Center, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Estados Unidos

Introdução: Demonstramos previamente um comprometimento funcional das células NK no modelo murino JAK2V617F e células do sangue periférico de pacientes com

Neoplasias Mieloproliferativas (NMPs), destacando-se o aumento da frequência de células NK imaturas e redução da citotoxicidade da fração mais madura CD27–CD11b+. Não se sabe se as células iniciadoras das NMPs são intrinsecamente resistentes à imunidade tumoral ou se elas são capazes de modificar as células NK do microambiente leucêmico, tornando-as disfuncionais. **Objetivo:** Para esclarecer estes mecanismos, o presente trabalho se propôs a modelar a exposição leucêmica de células imunes normais e verificar suas modificações utilizando um modelo de transplante quimérico de NMP Jak2V617F (Jak2VF). **Métodos:** Utilizamos um modelo de transplante murino com condicionamento não mieloablativo (irradiação subletal única de 400cGy) de modo a conservar em média 50% das células do receptor. Foram injetadas 5 x 10⁶ células de medula óssea total de animais Jak2VF (CD45.2) ou controles Jak2WT (CD45.2), por via retrorobital, em animais selvagens de mesma linhagem (C57BL/6, CD45.1, N=6 por grupo). A enxertia foi avaliada por citometria de fluxo de acordo com a proporção de células CD45.2/CD45.1+CD45.2. Após a confirmação da enxertia, as células NK expostas à leucemia ou à medula óssea normal foram avaliadas quanto à frequência, subtipos funcionais e receptores. **Resultados:** A frequência de células NK expostas às células Jak2VF se mostrou menor do que as células NK expostas às células Jak2WT (Jak2WT 44,05%, -24,29 ± 2,856 vs Jak2VF 19,76%, -30,75 ± 17,83, p < 0,0001). Quanto aos subtipos funcionais, as frações imaturas secretórias (Jak2WT 44,32%, -13,62 ± 5,703 vs Jak2VF 30,70, -26,52 ± 0,7157, p = 0,0407) e secretórias (Jak2WT 36,12%, -10,52 ± 3,029 vs Jak2VF 25,60%, -17,37 ± 3,664, p = 0,0070) apresentaram menor frequência e as células NK tolerantes (Jak2WT 12,43%, 11,91 ± 2,689 vs Jak2VF 24,34%, 5,828 ± 18,00, p = 0,0016) e citotóxicas (Jak2WT 7,15%, 12,14 ± 1,670 vs Jak2VF 19,30%, 8,365 ± 15,92, p < 0,0001) apresentaram maior frequência quando expostas à leucemia do que quando expostas à medula óssea normal. Além disso, foi observada diminuição da expressão do receptor de ativação CD226 (Jak2WT 51,20%, -23,00 ± 4,493 vs Jak2VF 28,20%, -33,16 ± 12,84, p = 0,0006) e aumento do receptor de inibição TIGIT (Jak2WT 14,83%, 31,27 ± 5,400 vs Jak2VF 46,10%, 19,06 ± 43,48, p = 0,0003) nesta mesma comparação. **Conclusões:** Nossos achados demonstraram que células NK expostas às células Jak2V617F apresentaram diminuição da frequência, redução de células imaturas e aumento de células citotóxicas que estão mais ativadas quando células NK são cultivadas com soro leucêmico. Ademais, houve alterações no perfil de expressão dos receptores e ligantes, no sentido de desfavorecer a ativação e promover inibição da função NK. Sendo assim, concluímos que a exposição à doença alterou o fenótipo e a maturação funcional das células NK corroborando com a hipótese de que o meio leucêmico é capaz de levar à disfunção NK e que estratégias voltadas ao controle da relação entre ligantes e receptores funcionais NK podem ser exploradas para restaurar a imunovigilância em Neoplasias Mieloproliferativas associadas à mutação JAK2V617F.

HUMAN LEUKOCYTE ANTIGEN (HLA)-G: AS AN INVISIBILITY CLOAK FOR TUMOR CELLS IN HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES

TLP Ribeiro ^{a,b}, GM Nogueira ^{a,b},
M Souza-Barros ^{b,c}, DS Pereira ^{a,b}, VGRD Santos ^b,
JAC Neto ^b, FS Alve-Hanna ^{b,c}, AG Costa ^{a,b,c,d}

^a Universidade do Estado do Amazonas (UEA),
Manaus, Brazil

^b Fundação Hospitalar de Hematologia e
Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM), Manaus,
Brazil

^c Universidade Federal do Amazonas (UFAM),
Manaus, Brazil

^d Escola de Enfermagem de Manaus, Universidade
Federal do Amazonas (UFAM), Manaus, Brazil

Introduction: Hematological malignancies are a disease group that affects blood cells derived from myeloid or lymphoid lineage, resulting in impaired hematopoiesis. These neoplasms include mainly leukemias, lymphomas and multiple myeloma (MM). In these tumors, cancer cells adopt several mechanisms to evade the immune system and, thus, avoid their elimination. Among these mechanisms, HLA-G molecules have been the target of emerging studies on hematological malignancies, due to their tolerogenic and immunomodulatory function. **Objective:** Thus, the aim of this study is to perform a bibliographic review to report available data on HLA-G expression in hematological malignancies to demonstrate the possible correlations between HLA-G levels with the clinical outcomes in patients diagnosed with leukemia, lymphoma, or multiple myeloma. **Material and methods:** To perform this work, 14 English-written articles published between the years 2000 to 2023 were selected using the descriptors “HLA-G Antigens”, “Leukemia”, “Lymphoma” and “Multiple Myeloma”. We excluded articles outside the determined period or that addressed other hematological malignancy. **Results and discussion:** High soluble HLA-G (sHLA-G) concentration and membrane HLA-G expression were observed in patients with leukemia and lymphoma rather than healthy subjects. In MM cells, exhibiting higher HLA-G levels, there was more resistance to natural killer (NK) cell, cytotoxicity and robust mobilization of IL-10—producing dendritic cells (DC-10) and regulatory T cells (Treg). Since HLA-G promotes the inhibition of NK cells, T cells and other immune cells, besides modulating the cell plasticity towards a tumor-promoting phenotype these mechanisms may result from the observed relationship between poor clinical prognosis, therapy resistance, reduced survival and increased levels of HLA-G. **Conclusion:** It is concluded that HLA-G acts as an invisibility cloak, adopted by cancer cells for promoting immune escape. Therefore, HLA-G presents itself as a possible tumor biomarker of clinical prognosis. **Funding:** FAPEAM, CAPES and CNPq.

LMC EM FASE BLÁSTICA E SARCOMA MIELOIDE: UM RELATO DE CASO

MA Mota, M Oliveira, T Ferreira, L Abad, I Brandão, L Defavere

Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora, MG, Brasil

Introdução: A LMC é uma doença da célula tronco hematopoética causada pela translocação dos cromossomos 9 e 22 t (9; 22) que leva à formação do gene BCR-ABL e cromossomo Ph+ que codifica uma proteína tirosina quinase em excesso, o que gera expansão clonal e hiperplasia da linhagem mieloide com leucocitose e neutrofilia. Os inibidores de tirosina quinase (ITQ) mudaram potencialmente o curso da doença, sendo o Imatinibe o fármaco de primeira geração para o tratamento da LMC. Contudo, aproximadamente 30% dos pacientes podem não apresentar resposta molecular satisfatória ao Imatinibe, evoluindo para fase blástica ou apresentar ainda efeitos colaterais significativos, necessitando da troca para um ITQ de segunda geração. Uma queda molecular não satisfatória com BCR-ABL >10% em três meses de tratamento, principalmente associada a sintomas, é um sinal de alerta para troca do medicamento utilizado no tratamento. A fase blástica da LMC tem prognóstico reservado, mas o tratamento com ITQ de segunda e terceira geração em associação com outros quimioterápicos como Daunorrubicina, Fludarabina e Citarabina trouxe novas perspectivas ao mostrar aumento da sobrevida desses pacientes. **Relato de caso:** Paciente do sexo masculino, 32 anos, assintomático, resultado de hemograma de rotina com 50.000 leucócitos e desvio à esquerda não escalonado. Foram solicitados exames moleculares que mostraram cromossomo Philadelphia positivo (Ph+) e biópsia de medula óssea. Foi diagnosticado com LMC e iniciou o tratamento com Imatinib, não obtendo resposta molecular satisfatória nos três primeiros meses de tratamento. Evoluiu com sintomas de dor lombar e torácica não responsivas ao uso de opióides e foi internado no Hospital da Unimed, Juiz de Fora, com sintomas de retenção urinária e paralisia de membros inferiores. Foi solicitada ressonância magnética que mostrou lesão de partes moles a nível de T3-T4 medindo 4,0 x 2,5 cm e L5-S1 com 6,2 x 3,0 cm, mielograma que indicou medula óssea hiper celular infiltrada com 51% de blastos, pesquisa da translocação BCR-ABL com resultado de relação BCR-ABL/ ABL 123% e cariótipo de medula óssea 48, XY, +8, +8, t(9;22) (q34;q11.2), del(21) (q21q22) (20)/49, idem, +der(22) t(9;22) (10). Os resultados permitiram o diagnóstico de LMC em fase blástica e a ressecção cirúrgica e análise histopatológica da lesão de T2-T4 identificaram a presença de sarcoma mieloide. Foi iniciado tratamento com Ponatinib, Daunorrubicina, Fludarabina e Citarabina durante o ciclo de indução, sendo realizada troca para Dasatinib e três ciclos de consolidação com altas doses de Citarabina após resultado molecular negativo para mutação T315I. Após quatro ciclos de quimioterapia o paciente obteve remissão da LMC com relação BCR-ABL1 p210/ABL1 e BCR-ABL1 p190/ABL1 indetectáveis, continua o uso de Dasatinib e aguarda doador para transplante de medula óssea (TMO).

ANÁLISE DE DADOS DE MUNDO REAL DE COORTE DE PACIENTES BRASILEIROS COM NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CRÔNICAS

RG Akkam^a, JPO Fernandes^a, M Guaraná^b, C Solza^a

^a Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE), Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^b Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG), Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Objetivo: Descrever dados demográficos, clínicos, laboratoriais e os sintomas dos pacientes diagnosticados com Neoplasia mieloproliferativas (NMP) BCR-ABL negativas desta coorte. **Material e métodos:** Incluídos 148 pacientes com NMP acompanhados nos dois serviços. Dados coletados do prontuário dos pacientes, inseridos em ficha clínica e analisados em um banco de dados (SPSS). Os sintomas foram avaliados através do questionário em neoplasia mieloproliferativa - escore total de sintomas (QAS - NMP- ETS). **Resultados:** Na nossa análise 62% dos pacientes eram do sexo feminino e 38% do sexo masculino. A idade mediana ao diagnóstico foi de 64 anos. A NMP mais comum foi a TE (38%), seguida da PV e MF primária (ambas com 30%) e da MF secundária (2%). A mutação mais frequente foi JAK2 (62%). Os sintomas mais frequentes ao diagnóstico foram astenia (24%), emagrecimento (17%) e prurido (14%). Esplenomegalia estava presente em 30% do diagnóstico. A complicação mais frequente ao diagnóstico foi trombose (16%), das quais 58% eram arteriais. O questionário QAS - NMP- ETS foi aplicado em 67 pacientes e os sintomas mais comuns foram cansaço (78%), dor abdominal (53%), prurido (51%) e emagrecimento (37%). **Discussão:** As NMP BCR-ABL negativas são doenças crônicas raras, entre elas a Trombocitemia essencial (TE), Policitemia Vera (PV) e Mielofibrose (MF), que cursam com vários sintomas que afetam a qualidade de vida dos pacientes. A intensidade dos sintomas e manifestações clínicas variam entre elas. Na sua patogênese há uma característica em comum, que é a ativação da via de sinalização JAK-STAT. As principais complicações agudas são trombozes e hemorragias e as crônicas são evolução para leucemia aguda e progressão para mielofibrose. Até o momento o único tratamento curativo é o transplante alogênico de células tronco hematopoéticas oferecido a um pequeno percentual de pacientes com MF. A presença dos sintomas acarreta queda importante da QoL de vida dos pacientes, interferindo com sua produtividade, renda familiar e etc. Atualmente, já estão disponíveis drogas que reduzem ou eliminam estes sintomas e estão associadas a ganho de sobrevida. **Conclusão:** Há muito poucos dados sobre as NMP na população brasileira sendo importante trabalhos multicêntricos para conhecermos melhor as características destas doenças no Brasil. A análise de nossa coorte mostra que, assim como dados de outros países, são doenças mais prevalentes em mulheres, acima de 60 anos; a TE é a NMP mais comum, e a mutação no gene JAK2 é a mais prevalente. A principal complicação a curto prazo foi a trombose, em 16% dos pacientes, e está de acordo com dados do mundo real,

que encontraram uma frequência de trombose que variou de 11 a 33%. Esta complicação está associada a uma grande morbi/mortalidade. A grande carga de sintomas constitucionais também está muito presente nesta coorte. A inflamação crônica já é identificada como uma das etiologias importantes que contribui para morbi/mortalidade dos pacientes, elevando substancialmente o número de eventos cardiovasculares. Os inibidores de Jak2 são drogas que reduzem substancialmente a inflamação e estão associados a ganho de sobrevida, mas não são modificadores da doença.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.401>

RELATO DE CASO: TROMBOCITEMIA ESSENCIAL EM PACIENTE JOVEM

EW Silva^a, VL Bueno^a, AC Molon^a, MFL Pezzi^a,
TS Hahn^a, BK Losch^a, AH Schuck^a,
LV Calderan^a, LM Lorenzini^a, SC Wisintainer^b

^a Universidade de Caxias do Sul (UCS), Caxias do
Sul, RS, Brasil

^b Hospital Geral de Caxias do Sul, Caxias do Sul, RS,
Brasil

Introdução: A trombocitemia essencial (TE) é classificada como uma neoplasia mieloproliferativa (NMP). Enquanto 50% dos pacientes com TE são assintomáticos no momento do diagnóstico, a maioria desenvolverá manifestações vasomotoras, trombóticas ou hemorrágicas em algum momento durante o curso da doença. **Objetivo:** Relatar o caso de uma paciente jovem diagnosticada com trombocitemia essencial. **Relato de caso:** Paciente do sexo feminino, 26 anos, previamente hígida, encaminhada ao serviço de hematologia após realização de exames de rotina constatarem trombocitose significativa (809 mil plaquetas/mm³), associado a prurido. Na investigação inicial, observou-se diminuição dos níveis de ferritina e neutrófilos em limite inferior da normalidade, sem outras alterações. Dessa forma, optou-se pela realização de aspirado da medula óssea (MO), o qual apresentava hipercelularidade com leves alterações displásicas compatível com doença mieloproliferativa crônica, associado com cariótipo e imunofenotipagem normais. Assim, para complementação diagnóstica, foi realizado o estudo da mutação JAK 2, o qual mostrou-se positivo. Atualmente, a paciente permanece com níveis plaquetários elevados, utilizando ácido acetilsalicílico (AAS) como medida profilática à trombose, sem intercorrências. **Discussão:** A TE é uma doença rara, com incidência de 1,5 casos para cada 100 mil pessoas/ano, aumentando progressivamente com a idade, sendo 60 anos a idade média de diagnóstico. Contudo, 20% dos pacientes apresentam manifestações do quadro antes dos 40 anos. A doença se apresenta com trombocitose acentuada, risco de evento trombótico ou hemorrágico, além de sintomas constitucionais como esplenomegalia, fadiga, prurido, sudorese noturna, dor óssea, febre e perda ponderal. Os eventos trombóticos são a principal característica clínica, com o risco de evento vascular aumentando ao longo do tempo. Ademais, uma contagem plaquetária maior que 1.000.000 plaquetas/mm³ pode induzir a síndrome de von Willebrand adquirida, causada pela

redução proteolítica dos multímeros do fator de von Willebrand devido à adsorção passiva à membrana plaquetária. O diagnóstico de TE é realizado com a exclusão de outras possíveis causas de trombocitose, inclusive de outras NMPs mais comuns. O objetivo do tratamento é prevenir complicações trombóticas/hemorrágicas e controlar os sintomas. As opções de tratamento disponíveis não são curativas e não demonstraram aumento de sobrevida, nem proteção contra a transformação em leucemia mieloide aguda (LMA) ou mielofibrose pós-TE. Nesse sentido, o uso de AAS está indicado para todos os pacientes, podendo fazer uso de hidroxiureia ou outras drogas citoredutoras quando risco elevado de complicações. Apesar disso, a evolução para mielofibrose pós-TE é menor em comparação com policitemia vera. O mesmo ocorre com a LMA, um evento mais raro em comparação as outras neoplasias mieloproliferativas. **Conclusão:** A TE é uma condição rara, crônica e com potencial para a malignização que, até o momento, não possui terapias específicas que mudem a sobrevida. Por esse motivo, os pacientes portadores necessitam de acompanhamento multidisciplinar contínuo, vigiando e tratando possíveis complicações da doença.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.402>

LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA NA INFÂNCIA: RESULTADO INICIAL DE REGISTRO NACIONAL

KC Corrêa^a, N Kersting^a, C Rechenmacher^a,
RP Pecoits^b, S Moura^b, RV Gouveia^c,
NPC Filho^d, AVL Sousa^c, LE Daudt^e,
MB Michalowski^e

^a Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto
Alegre, RS, Brasil

^b Faculdade de Medicina (FAMED), Universidade
Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre,
RS, Brasil

^c 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

^d Hospital Santa Marcelina, São Paulo, SP, Brasil

^e Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança
e do Adolescente, Faculdade de Medicina (FAMED),
Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS),
Porto Alegre, RS, Brasil

Introdução: A leucemia mieloide crônica (LMC) é uma doença mieloproliferativa clonal da célula precursora hematopoética, associada a translocação cromossômica 9;22 (cromossoma Philadelphia (Ph+)). Em crianças, a ocorrência é rara: menos de 10% de todos os casos de LMC e menos de 3% de todas as leucemias na infância. O uso de Inibidores tirosina quinase (TKIs) mudou a perspectiva de tratamento da LMC nos últimos anos. **Objetivo:** Analisar taxa de remissão completa molecular e sobrevida livre de eventos com TKIs, taxas de término de tratamento com remissão sustentada e a indicação de Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas (TCTH) em um estudo multicêntrico. **Material e métodos:** Foram incluídos retrospectivamente pacientes pediátricos

(<18 anos) portadores de LMC, diagnosticados e tratados no período de 1990 até 2023. Os dados foram descritos em medianas, percentis (p25; p75), frequências, percentuais e analisados em software SPSS versão 29. Resultados. Vinte e sete pacientes foram recrutados, sendo a idade ao diagnóstico de 134 meses (95;174) e maioria do sexo masculino (67,0%). Três pacientes foram manejados com terapêutica precedente ao TKI em todo seguimento. A maioria dos pacientes eram brancos (95,2%); todos tinham Ph+ detectável. Os principais sinais ao diagnóstico foram presença de adenomegalias (100%); febre (76,2%), perda de peso (85,7%); visceromegalia (57,1%). A mediana de leucócitos foi de 146.325/uL (5.363; 308.468), plaquetas 372.500/uL (155.725; 621.750) e LDH 1.123 U/L (784; 1.837). Dezesete pacientes (85,0%) receberam hidroxiureia para citorredução. Treze (81,3%) encontravam-se em fase crônica, um (6,3%) em fase acelerada e três (12,5%) em fase blástica. A mediana de seguimento em remissão completa foi de 95 meses (51; 157). A taxa de remissão completa molecular em 6 meses foi de 68 % com TKIs. Cinco (25,0%) pacientes realizaram TCTH e um realizou um segundo TCTH por falha de enxertia. Até o momento, vinte pacientes encontram-se vivos e em remissão (74,1%). Nesses, observou-se o manejo terapêutico com TKI em 19, sobre os quais destaca-se o uso contínuo da medicação em 11 (57,9%) e a descontinuação em 7 (36,8%), por opção médica, com tempo mediano de 12,9 meses (2,8; 43,2) e um por abandono (5,3%). Discussão. Nas últimas duas décadas, os TKIs mudaram a forma como a LMC é tratada, limitando as indicações de TCTH. Observamos que os pacientes são respondedores aos TKIs e que mais de um terço deles se mantém em remissão de doença sustentada após uso prolongado seguido de suspensão. **Conclusão:** Orientações específicas são essenciais para uma gestão ideal da LMC infantil. Tentativas de remissão livre de tratamento por interrupção planejada de TKI são feitas como padrão no tratamento da LMC em adultos. No entanto, os dados são escassos em crianças. Ensaio clínico pediátrico adicionais são necessários para otimizar as evidências e novas condutas serem colocadas em prática com segurança.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.403>

LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA COM MANIFESTAÇÃO ATÍPICA PARA POLICITEMIA VERA: RELATO DE CASO

SN Ravazoli^a, PB Assis^a, AFA Santana^b, JGR Ferreira^b, GC Marques^a, MWE Silva^b, IC Scharff^c, WF Silva^c, IA Praxedes^a

^a Centro Universitário Maurício de Nassau (UNINASSAU), Cacoal, RO, Brasil

^b Centro Universitário São Lucas, Porto Velho, RO, Brasil

^c Hospital Regional de Cacoal (HRC), Cacoal, RO, Brasil

Introdução: A leucemia mieloide crônica (LMC) é um tipo de neoplasia mieloproliferativa da medula óssea.

Caracteriza-se pela alteração da produção das células da linhagem mieloide (proliferação excessiva de granulócitos maduros e em amadurecimento) e presença do cromossomo Philadelphia (Ph+), originada da translocação dos cromossomos 9q34 e 22q11, resultando na formação da proteína híbrida BCR-ABL, com atividade da tirosino quinase elevada. Patologia rara e progressão lenta, cursa com três fases: crônica, acelerada e blástica. Os sintomas podem ser inespecíficos, leves ou até inexistentes a depender da fase de evolução da doença. **Objetivo:** Relatar o caso de um paciente com LMC e manifestação atípica para policitemia vera. **Material e métodos:** Trata-se de uma revisão de prontuário e bibliográfica a partir do uso de bancos de dados do PubMed, Biblioteca Eletrônica Científica Online (SciELO), portaria e protocolos do MS. **Relato de caso:** E.P.C, 30 anos, masculino, procurou atendimento médico com relato de tontura, cefaleia e visão turva. Aos exames laboratoriais, apresentava elevação da hemoglobina (Hb 18,6), hematócrito (59) e leucocitose (19.000) sem desvio escalonado, suspeitando inicialmente de Policitemia Vera. Realizada dosagem de Eritropoetina, com valores reduzidos (1,0), porém exame JAK2 V617F, resultou negativo. Biópsia de medula óssea apresentava hiperplasia de série granulocítica e megacariocítica; com hipótese diagnóstica de Neoplasia Mieloproliferativa. Seguiu-se investigação com pesquisa de JAK2 exon 12 também com resultado negativo. Em sua evolução, devido à hipótese de neoplasia Mieloproliferativa, apesar de manifestação clínica, pouco característica, foi solicitado PCR para BCR-ABL com resultado positivo, compatível com diagnóstico de Leucemia mieloide crônica, com apresentação laboratorial atípica. Introduziu-se terapia com hidroxiureia até liberação de tratamento com imatinibe pelo MS. **Discussão:** Existem outros distúrbios mieloproliferativos crônicos que possuem algumas semelhanças clínicas e biológicas com a LMC, sendo a Policitemia Vera (PV) um exemplo de diagnóstico diferencial. A PV é uma doença também originada de uma mutação genética e pode progredir em formas mais graves da doença, mimetizando a LMC. Durante a investigação clínica, as hipóteses diagnósticas são eliminadas de acordo com as diferenças encontradas sendo as mais importantes: quanto aos tipos de células afetadas, apresentações dos sinais e sintomas, e também de testes moleculares específicos de cada patologia. Na LMC encontra-se leucocitose com desvio à esquerda, na PV pode haver aumento das três séries com predomínio na série vermelha. **Conclusão:** É fundamental uma boa anamnese, investigação clínica, laboratorial, assim como a detecção da mutação genética do paciente. O diagnóstico oportuno e correto é importante para o tratamento precoce da LMC. O tratamento e acompanhamento são feitos por meio de terapia alvo específica com os inibidores da tirosinoquinase que bloqueiam a ação da proteína BCR-ABL.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.404>

USO DE INIBIDORES DA TIROSINA-QUINASE EM GESTANTE COM LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA: RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA

MLMLGS Martinho, AB Cazeli, SF Lodi, SS Marcondes

Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, Vitória, ES, Brasil

Objetivo: Discutir os riscos e benefícios do tratamento da leucemia mieloide crônica com inibidores da tirosina-quinase em gestantes. **Material e métodos:** Revisão de prontuário de gestante com o diagnóstico de leucemia mieloide crônica (LMC) acompanhada no serviço de Onco-Hematologia do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória e revisão de literatura. **Resultados/relato de caso:** Feminino, 24 anos, com LMC, descobriu gravidez pouco tempo após o início do tratamento com inibidor da tirosina-quinase (ITQ) Imatinibe, sendo orientada a interrompê-lo. Após três meses, devido à progressão da doença, o tratamento com o Imatinibe foi reiniciado no 5º mês da gravidez. Pré interrupção, paciente apresentava resposta molecular maior, porém, após a reintrodução do ITQ, apresentou resistência ao medicamento, sendo necessária a troca para o Dasatinibe. Depois de 2 meses da troca do fármaco, a paciente deu à luz à recém-nascido a termo, sem evidências de malformações. **Discussão:** O uso de inibidores da tirosina-quinase tem se mostrado eficaz no controle da LMC e na melhoria da sobrevida em pacientes não grávidas. No entanto, surgem questões éticas e clínicas sobre o uso desses medicamentos em gestantes, devido aos efeitos pouco compreendidos no feto. A decisão de continuar o tratamento com ITQ durante a gravidez ou interrompê-lo para monitorar o quadro clínico da mãe é complexa. No relato de caso, inicialmente optou-se por suspender o uso do medicamento durante a gravidez e realizar acompanhamento mensal com exames laboratoriais, como hemograma completo e relação BCR-ABL no sangue periférico, para monitoramento de progressão. Posteriormente, foi necessária a reintrodução do ITQ devido evolução desfavorável da doença. Alguns estudos escassos demonstram que os ITQ foram utilizados com sucesso no tratamento da LMC durante a gravidez, especialmente quando a doença é agressiva e ameaça a vida da mãe. Mulheres que interromperam o tratamento com Imatinibe antes de alcançar a resposta molecular maior apresentaram maior probabilidade de resistência quando retomaram o tratamento com o mesmo inibidor. Além disso, estudos mostraram potencial para recaída durante a gestação, mesmo em pacientes com resposta molecular sustentada antes da interrupção do ITQ. Em casos de resistência, é recomendado substituir o Imatinibe por Dasatinibe ou Nilotinibe. Os ITQ possuem potencial teratogênico, portanto, a decisão de usá-los durante a gravidez deve ser cuidadosamente avaliada, discutida entre as partes envolvidas e acompanhada por profissionais de saúde devidamente capacitados. **Conclusão:** O tratamento com ITQ durante a gravidez apresenta grandes desafios e riscos. Entretanto, com monitoramento adequado, exames laboratoriais e consultas regulares, é possível obter resultados satisfatórios em relação à progressão da doença e à saúde fetal. É essencial discutir e esclarecer dúvidas sobre

os riscos da terapia com ITQ na gravidez, garantindo um tratamento em acordo com a paciente. Apesar dos obstáculos enfrentados, como a resistência ao Imatinibe, o caso relatado apresentou um desfecho favorável. A paciente com LMC chegou ao fim da gestação em resposta hematológica completa, resposta molecular maior e deu à luz a um bebê saudável, a termo, sem malformações, com peso adequado para a idade gestacional, sem indícios de falência placentária, demonstrando que o uso de inibidores da tirosina-quinase pode ser viável em gestantes.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.405>

VALOR PREDITIVO DA CINÉTICA DOS TRANSCRITOS BCR::ABL1 NA SOBREVIDA LIVRE DE RECAÍDA MOLECULAR DURANTE A FASE DE DESCALONAMENTO DO PROTOCOLO DE DESCONTINUAÇÃO DE INIBIDORES DE TIROSINA QUINASE EM PACIENTES COM LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA TRATADOS NO SUS (DES-LMC)

BA Murbach^a, GO Duarte^a, L Palma^b, E Miranda^a, GBD Amarante^a, GC Pavan^a, IM Toni^a, CA Souza^a, LLF Pontes^b, KBB Pagnano^a

^a Centro de Hematologia e Hemoterapia (Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

^b Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

Objetivos: Avaliar a cinética dos transcritos BCR::ABL1 durante a fase de descalonamento do estudo de descontinuação DES-LMC e seu valor preditivo na sobrevida livre de recaída molecular (SLRM) após suspensão do inibidor de tirosina quinase (ITQ). **Materiais e métodos:** Estudo multicêntrico, prospectivo, em andamento. Critérios de inclusão: LMC em fase crônica, transcritos BCR::ABL1 típicos, em tratamento com ITQ no SUS por no mínimo 3 anos, resposta molecular profunda (RMP) (RM4.5) por 2 anos. Critérios de exclusão: LMC em fase avançada prévia ou atual, resistência ou mutações do ABL. A dose do ITQ foi descalonada em 50% por 6 meses antes da suspensão. Monitoramento: avaliação mensal dos transcritos BCR::ABL1 com RT-PCR quantitativo (PCRq) durante a fase de descalonamento. Após a descontinuação foram feitas avaliações mensais por 6 meses, a cada 2 meses nos meses 7-24 e depois a cada 3 meses. A terapia foi reiniciada na perda da RMM (PCRq<0.1%). A data de corte dessa análise foi julho de 2023. **Resultados:** Entre setembro de 2020 e julho de 2023 foram recrutados 41 pacientes, mediana de idade de 61 anos (23-85), 60% homens, 33% Sokal baixo risco, 50% intermediário, 17% alto; 78% transcritos BCR::ABL1 do tipo b3a2; 85% em uso de Imatinibe, 7,5% Dasatinibe, 5% Nilotinibe e 2,5% Bosutinibe. A mediana da duração do tratamento com ITQ até o início da descontinuação foi de 11 anos (3-20). O tempo de seguimento foi de 6 meses (1-26) a partir da data de descontinuação. Um paciente apresentou falha de screening

e um ainda não iniciou a fase de descalonamento. Cinco pacientes estão na fase de descalonamento e 25 na fase de descontinuação. Dois pacientes não completaram os 6 meses de descalonamento por falta de medicação no SUS e foram para a fase de suspensão. Um paciente foi a óbito por causa não relacionada a LMC na fase de descontinuação e foi censurado na SLRM. 15/33 (45%) pacientes perderam RM4.5 na fase de descalonamento e destes, 4 (31%) perderam RMM após a descontinuação. Entre os 18 pacientes que não perderam RM4.5 no descalonamento houve 3 recaídas (16%, $p=0,05$). Os 2 pacientes que não fizeram o descalonamento foram censurados nessa análise. Nove perderam RMM: um durante o descalonamento e 8/39 (20%) após descontinuação. O tempo mediano entre a descontinuação e a perda da RMM foi de 2 meses (0-10). O tempo mediano para recuperação da RMM foi de 1.5 meses (1-5). A sobrevida livre de recaída molecular (SLRM) global foi 72% (IC 95%: 56-88%) e 81% no grupo de primeira tentativa de descontinuação. Todos os casos de segunda tentativa de suspensão recaíram (3 pacientes) ($p < 0,0001$). Não houve diferença na SLRM por sexo, transcrito BCR:ABL1, Sokal e ELTS. Status da RM pré-suspensão: 23 (74%) RM4.5; 6 (19.5%) RM4.0 e 2 (6.5%) RMM. A SLRM foi superior nos pacientes com RM4.5 pré suspensão, em comparação com pacientes em RM4.0 e RMM (78% vs 62% vs 0%, $p=0,019$). Não houve casos com perda de resposta hematológica ou progressão da doença. **Discussão:** O estudo DESTINY mostrou a efetividade da fase de descalonamento por um período de um ano pré-interrupção. No presente estudo, com uma fase de descalonamento de 6 meses pré descontinuação, observamos uma SLRM superior no grupo que não apresentou perda da RM4.5 na fase de descalonamento. **Conclusões:** pacientes com perda da RM4.5 durante a fase de descalonamento ou sem RM4.5 pré descontinuação da terapia tiveram maior taxa de perda de RMM. Não houve sucesso nos casos de segunda tentativa de descontinuação.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.406>

SÍNDROME DA RETIRADA DO INIBIDOR DE TIROSINA QUINASE EM PACIENTES COM LMC PARTICIPANTES DOS PROTOCOLOS DE DESCONTINUAÇÃO EDI-PIO E DES/LMC

BA Murbach^a, VHL Guidini^b, LC Palma^c, E Miranda^a, GO Duarte^a, GD Amarante^a, GC Pavan^a, IM Toni^a, CA Souza^a, LLF Pontes^c, KBB Pagnano^a

^a Centro de Hematologia e Hemoterapia (Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

^b Faculdade de Medicina, Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas), Campinas, SP, Brasil

^c Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

Objetivos: Estimar a incidência da síndrome de retirada (SR) após suspensão dos inibidores de tirosina quinase (ITQ) em pacientes (pts) com LMC que participaram de protocolos de descontinuação e analisar a incidência destes eventos com a sobrevida livre de recaída molecular (SLRM). **Materiais e métodos:** Pts com LMC em fase crônica (FC) que participam de dois protocolos de descontinuação de ITQ, estudo EDI-PIO e DES-LMC foram analisáveis. No primeiro a suspensão do ITQ foi feita após 3 meses de uso de pioglitazona e no segundo após o descalonamento de 50% da dose do ITQ por 6 meses. Em ambos os critérios de inclusão foram LMC em FC, tratados ao menos 3 anos e com resposta molecular profunda (MR4.5) por 2 anos. Os eventos adversos relacionados à SR foram avaliados mensalmente e aqui foi feita análise até o 4º mês após suspensão. A SR foi definida como aparecimento de nova dor musculoesquelética e/ou aumento de dor pré-existente e/ou necessidade de iniciar medicação para dor. Para o grau do evento aplicou-se o Common Terminology Criteria (CTCAE-Version 4.0), musculoskeletal and connective tissue disorder. **Resultados:** Entre setembro de 2016 e abril de 2023, 63 pacientes descontinuaram o ITQ e foram avaliados, destes 32 do protocolo DES/LMC e 31 do EDI-PIO. O estudo DES/LMC está em andamento, tendo 42 pacientes incluídos, porém apenas 33 suspenderam a medicação até o momento e são avaliáveis. A mediana de idade na descontinuação foi de 58 anos (24-79), 59% homens, 52% Sokal de baixo risco, 35% intermediário, 13% alto; 94% dos pts foram tratados com Imatinibe, 3% Dasatinibe, 1.5% Bosutinibe e 1.5% Nilotinibe. A mediana da duração do tratamento com ITQ até o início da descontinuação foi de 10 anos (3-20). A SLRM em 12 meses foi de 72% (IC95% 60-84%) e por protocolo não houve diferença (75% DES-LMC, 70% EDI-PIO). No estudo EDI-PIO 14 (45%) tiveram SR e 12 (37.5%) DES/LMC ($p=0.61$). O grau dos eventos foi 36% e 33% grau 1, EDI-PIO e DES/LMC, enquanto grau 2 57% e 58%; e grau 3 foi 7% e 8%, ($p=0.90$), respectivamente. A SR ocorreu em 41% dos casos e foi mais frequente nas mulheres (58% vs. 42%, $p=0.02$). O uso de medicamentos para tratamento da SR foi necessário em 17 (30%) pts, (64% EDI-PIO vs. 66% DES-LMC, $p=0.90$). Os sintomas iniciaram no mês 1 em 20% dos pts e 73% mês 2 e 3. Não foi necessário reintrodução do ITQ para o tratamento da SR e não houve relação entre SR com a perda de RMM e reintrodução do ITQ. **Discussão:** A descontinuação do ITQ é hoje um dos objetivos no tratamento da LMC. Um dos eventos adversos conhecidos após a suspensão do ITQ é a SR, que pode ocorrer em cerca de 30% dos pacientes, caracterizada por um quadro de dor musculoesquelética que começa ou piora semanas após a interrupção, podendo ser mais severa em alguns casos, mas raramente levando a necessidade da reintrodução do ITQ. **Conclusões:** A SR observada de 41% foi semelhante à literatura, sendo mais frequente no sexo feminino. O quadro foi autolimitado, não sendo necessário reintrodução do ITQ. Não houve diferença na SLRM entre o grupo com ou sem SR e entre os protocolos aos 12 meses.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.407>

LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA
CROMOSSOMO FILADÉLFIA NEGATIVA EM
PACIENTE COM LEUCEMIA MIELOIDE
CRÔNICA EM RESPOSTA MOLECULAR MAIOR

TC Panaro, LPGOE Silva, BS Sabioni, R Schaffel,
RD Portugal

Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de
Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: A leucemia mieloide crônica (LMC) é caracterizada pela presença da translocação 9;22 (t(9;22)) e seu produto, o gene BCR-ABL, no cromossomo 22. Em sua fase avançada, surge a crise blástica, decorrente da proliferação do clone leucêmico pela atividade contínua do BCR-ABL. Em um paciente com LMC que evolui com leucemia aguda, a crise blástica é a principal hipótese. Em raros casos, há o desenvolvimento de leucemia sem o cromossomo Filadélfia (Ph-), tornando-se um desafio diagnóstico. **Objetivo:** Descrever o caso de uma paciente com LMC em resposta molecular maior (RMM) e passado de crise blástica linfóide que evoluiu com leucemia linfoblástica aguda (LLA) Ph-. **Relato de caso:** Paciente de 54 anos com diagnóstico de LMC em fase acelerada em maio de 2021, evoluindo em poucas semanas para crise blástica linfóide B (Ph+, isoforma b3a2). Iniciada citorredução com hidroxiureia, seguida de indução com HyperCVAD e inibidor de tirosina quinase (ITQ). Realizou 4 blocos do HyperCVAD, interrompido por toxicidade infecciosa. Não realizou transplante de medula óssea pela ausência de doador. Iniciada manutenção com vincristina e prednisona e mantido o imatinibe na dose de 800 mg/dia. Em junho de 2022, apresentava RMM (relação de transcritos 0,089%) e iniciou quadro de cefaleia, vômitos e hipertensão arterial. Tomografia computadorizada de crânio com sinais de hipertensão intracraniana e líquido com células imaturas linfóides. Mielograma com 30% de blastos e imunofenotipagem com 14,5% de células imaturas de linhagem B. Não foi realizado novo cariótipo por material insuficiente (aspirado “seco”). Diante da suspeita de crise blástica, houve troca do ITQ para dasatinibe enquanto se aguardava o resultado do BCR-ABL qualitativo coletado antes da troca. PCR Multiplex e Nested eram negativos (isoformas p210, p190 e p230). Feito o diagnóstico de LLA-B Ph- e iniciado FLAG-Dauno e QT intratecal, apresentando toxicidade hematológica. Evolui a óbito em dezembro de 2022. **Discussão:** A crise blástica é a forma avançada da LMC, decorrente da perda da resposta ao ITQ, podendo também ser a apresentação inicial da doença. No caso em questão, a primeira hipótese foi de crise blástica linfóide devido à história prévia. Porém, ao analisar o BCR-ABL, foi observada resposta molecular maior, favorecendo o diagnóstico de LLA-B Ph-. Na literatura existem poucos relatos semelhantes em que os autores questionam a fisiopatologia. Uma das teorias é a indução de alterações cromossômicas pelos ITQ ao suprimir a atividade do gene ABL em células normais, impedindo sua ação nas vias de reparo ao DNA e gerando instabilidade citogenética. Outra hipótese sugere que o desenvolvimento da LMC envolve múltiplas etapas e que a t(9;22) não seria o primeiro evento. Haveria um clone inicial com anomalias citogenéticas que não apenas induzem a t(9;22) como também outras alterações. Quando surge a t(9;22)

este clone ganha vantagem proliferativa e “mascara” as células com outras alterações. Durante a terapia alvo, a supressão seletiva do clone Ph+ pode induzir um ambiente que permita a expansão de um clone leucêmico novo ou previamente existente. **Conclusão:** O surgimento de leucemia aguda Ph- em pacientes com LMC é um diagnóstico raro e desafiador, devendo ser diferenciado da crise blástica.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.408>

AValiação DAS SUBPOPULAÇÕES DE
MONÓCITOS NA MIELOFIBROSE COM
MONOCITOSE: IMPLICAÇÕES PARA O
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

NAC Silva ^{a,b}, FP Guirao ^b, MCR Barbosa ^b,
DAO Bernal ^b, LC Vassalli ^b, AF Sandes ^b

^a Universidade Anhembi Morumbi, São Paulo, SP,
Brasil

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

Introdução: Monocitose é um critério diagnóstico de leucemia mielomonocítica crônica (LMMC), mas também ocorre em outras neoplasias mieloides. Monocitose pode ocorrer na mielofibrose (MF) e está associada a prognóstico desfavorável. A distinção entre LMMC e MF com monocitose pode ser complexa devido à mutação JAK2 V617F presente em alguns casos. Os monócitos circulantes são divididos em três subpopulações (clássicos, intermediários e não clássicos) baseados nos marcadores CD14 e CD16. A expansão da subpopulação de monócitos clássicos (>94%) é sensível e específica na distinção da LMMC de outras condições, sendo incluída como critério diagnóstico pela OMS. No entanto, informações sobre as subpopulações monocitárias em MF com monocitose ainda são limitadas. **Objetivos:** Avaliar a distribuição das subpopulações de monócitos em pacientes com MF com e sem monocitose. **Metodologia:** Foram coletados 3 ml de sangue periférico de 16 pacientes com MF acompanhados no ambulatório de neoplasias mieloproliferativas da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), sendo que quatro apresentavam monocitose > 1000/mm³. Também foram coletadas amostras de sete doadores saudáveis do Hemocentro do Hospital São Paulo. As subpopulações de monócitos circulantes foram identificadas por citometria de fluxo utilizando a combinação dos anticorpos monoclonais CD16 FITC, CD14 PE e CD11c PerCP-Cy5.5: monócitos clássicos (MoC): CD14+/CD16-, monócitos intermediários (MoI): CD14+/CD16+ e monócitos não clássicos (MoNC): CD14-/CD16+. Após a marcação, as amostras foram adquiridas no citômetro FACSCanto II e analisadas pelo software Infinicyt. A análise estatística foi realizada pelo software JASP. **Resultados:** Pacientes com MF apresentaram uma distribuição das populações monocitárias similar ao encontrado no grupo saudável. % MoC - MF: 73% (43-88) x normal: 83% (77-91); MoC/mm³ - MF: 238/mm³ (34-1042) x normal: 338/mm³ (194-574); % MoI - MF: 11% (4-39) x normal; MoI/mm³ - MF: 45/mm³ (5-336) x normal: 28/mm³ (14-76); % MoNC - MF: 8% (1-24) x normal: 10% (5-17); MoNC/mm³ - MF: 49/mm³ (4-105) x normal: 43/

mm³ (10-61) ($p > 0,05$). Dentro do grupo de pacientes com MF, não foram observadas diferenças ao comparar os pacientes que tinham monocitose com aqueles que não tinham: %MoC: 83% (70-88) x 67% (43-88); %MoI: 10% (4-22) x 12% (5-38); e %MoNC: 7% (4-9) x 17% (1-24) ($p > 0,05$). Também não houve diferença da distribuição de subpopulações monocitárias de acordo com a mutação JAK2, esplenomegalia e classificação DIPSS plus. **Discussão:** Nossos resultados mostram uma distribuição similar das populações monocitárias em pacientes com MF e na população saudável e também entre pacientes com MF com e sem monocitose. Estes resultados sugerem que a distribuição de subpopulações de monócitos pode ser um critério útil para distinguir MF com monocitose da LMMC, uma vez que casos de MF não apresentam expansão da subpopulação de MoC. No entanto, a mutação JAK2, a esplenomegalia e a classificação prognóstica não afetaram a distribuição das subpopulações de monócitos, sugerindo que a avaliação deste compartimento não é útil para caracterizar a severidade ou prognóstico da MF.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.409>

REDUÇÃO DE CÉLULAS DENDRÍTICAS PLASMOCITOIDES É COMUM EM PACIENTES COM MIELOFIBROSE E ESTÁ ASSOCIADA A PROGNÓSTICO ADVERSO

NAC Silva ^{a,b}, FP Guirao ^b, MCR Barbosa ^b,
DAO Bernal ^b, LC Vassalli ^b, AF Sandes ^b

^a Universidade Anhembi Morumbi, São Paulo, SP, Brasil

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

Introdução e objetivos: As células dendríticas plasmocitoides (pDCs) são um tipo de célula imune que faz parte do sistema imunológico inato. Elas desempenham um papel fundamental na defesa do corpo contra infecções virais, sendo capazes de detectar rapidamente os vírus e responder produzindo grandes quantidades de interferon tipo I. Proliferação de pDCs maduras podem ser encontradas em alguns subtipos de neoplasias mieloides, como leucemia mieloide aguda, SMD e leucemia mielomonocítica crônica, e estão associadas a um prognóstico desfavorável. No entanto, estudos sobre o papel das pDCs em mielofibrose (MF) são escassos. Dessa forma, o presente estudo visa compreender os efeitos da quantificação de pDCs circulantes na mielofibrose. **Metodologia:** Foram coletados 3 mL de sangue periférico de dezesseis pacientes com mielofibrose acompanhados no ambulatório de neoplasias mieloproliferativas da Universidade Federal de São Paulo, com idade mediana de 72 anos (57-86). Também foram coletadas amostras de sete doadores saudáveis do Hemocentro do Hospital São Paulo. As pDCs circulantes (CD45+CD123++HLA-DR+) foram identificadas por citometria de fluxo utilizando a combinação dos anticorpos monoclonais CD45 FITC, CD123 PE e HLA-DR PerCP-Cy5.5. Após a marcação, as amostras foram adquiridas no citômetro FACSCanto II e analisadas pelo software Infinicyt. A análise estatística foi realizada pelo software JASP. **Resultados:** O estudo observou que pacientes

com mielofibrose apresentaram uma redução no número percentual e absoluto de pDCs circulantes em comparação ao grupo controle: % pDCs – MF: 0,02% (0-0,17%) versus controle: 0,13% (0,08-0,24%) ($p = 0,002$); pDCs/mm³ – MF: 2,59/mm³ (0-19,9) versus controle: 7,7/mm³ (6,1-14,7) ($p = 0,005$). De forma notável, dentre o grupo de pacientes com mielofibrose, a redução do número de pDCs foi mais acentuada nos pacientes com anemia (hemoglobina < 10,5 g/dL), esplenomegalia palpável e risco prognóstico desfavorável (DIPSS-plus). % pDCs – anemia: 0,0% (0-0,03) versus 0,05% (0-0,17) ($p = 0,025$); esplenomegalia: 0,01% (0-0,07) versus 0,09% (0-0,15) ($p = 0,028$); pDCs/mm³ – anemia: 0/mm³ (0-1,5) versus 5,1/mm³ (0-19,9) ($p = 0,025$); esplenomegalia: 1,2/mm³ (0-5,1) versus 6,2/mm³ (1,9-19,9) ($p = 0,014$); risco: INT1: 3,6/mm³ (0-19,9) versus INT2: 0/mm³ (0-1,2) ($p = 0,04$). Não houve diferença entre o número de pDCs com relação ao status mutacional do JAK2 e com relação ao tratamento com hidroxiureia. **Discussão:** Nossos resultados preliminares mostram uma diminuição notável de pDCs circulantes em pacientes com mielofibrose. A correlação observada entre essa diminuição e sinais clínicos como anemia, esplenomegalia e risco prognóstico desfavorável, sugere que as pDCs podem servir como um biomarcador para avaliar a gravidade da doença. A incorporação do monitoramento dessas células na avaliação da mielofibrose pode oferecer uma ferramenta adicional no manejo personalizado da doença. Para confirmar e expandir esses achados, estudos com amostras maiores e investigações dos mecanismos subjacentes à redução de pDCs na mielofibrose serão valiosos. Estes achados aprimoram nossa compreensão da complexidade da mielofibrose e sinalizam potenciais novas abordagens no diagnóstico e tratamento.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.410>

PERFIL DE MICROVESÍCULAS CIRCULANTES PROVENIENTES DE LINFÓCITOS EM PACIENTES COM TROMBOCITEMIA ESSENCIAL EM USO DE HIDROXIUREIA ATENDIDOS NA FUNDAÇÃO HOSPITALAR DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DO AMAZONAS

EVB Alves ^a, DG Torres ^{a,b}, MA Sousa ^a,
IML Souza ^{a,c}, MMA Silvestrini ^d, OAM Filho ^{a,d,e},
A Teixeira-Carvalho ^{a,d,e}, A Malheiro ^{a,c,f},
LPS Mourão ^{a,g}, AM Tarragô ^{a,c}

^a Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Hematologia (PPGH), Universidade do Estado do Amazonas (UEA), Manaus, AM, Brasil

^b Centro de Biologia Molecular, Universidad Centroamerica, Managua, Nicaragua

^c Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM), Manaus, AM, Brasil

^d Grupo Integrado de Pesquisas em Biomarcadores de Diagnóstico e Monitoração, Instituto René Rachou, Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Belo Horizonte, MG, Brasil

^e Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Instituto René Rachou, Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Belo Horizonte, MG, Brasil

^f Programa de Pós-Graduação em Imunologia Básica e Aplicada, Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus, AM, Brasil

^g Universidade do Estado do Amazonas (UEA), Manaus, AM, Brasil

A trombocitemia essencial é uma neoplasia mieloproliferativa onde ocorre a proliferação exacerbada de megacariócitos e trombocitose no sangue periférico. A hidroxiureia é um citorrredutor indicado como tratamento de primeira linha para essa patologia. As microvesículas (MVs) são liberadas por diversos tipos de células e atuam no transporte de cargas capazes de alterar o fenótipo e comportamento das células, na sinalização intercelular, na evasão imune e na modulação do microambiente, favorecendo processos inflamatórios e trombóticos. **Objetivo:** Neste estudo investigamos caracterizar o perfil das microvesículas circulantes provenientes de linfócitos em pacientes com diagnóstico de trombocitemia essencial que estão fazendo uso de hidroxiureia. **Materiais e métodos:** Foram incluídos 76 indivíduos no grupo de estudo, sendo 38 pacientes com diagnóstico confirmado de trombocitemia essencial e 38 indivíduos para o grupo controle. As análises das amostras foram realizadas por citometria de fluxo. **Resultados:** O grupo com TE apresentou o maior número de MVs totais e dos marcadores: CD3, CD19 e CD56 quando comparados com os indivíduos controles. Os pacientes com a variante genética JAK2V617F⁺ possuíam uma população menor de MVs CD3 do que os pacientes sem essa variante. Também foi possível observar uma diminuição de MVs CD19 com o aumento do tempo de tratamento. **Discussão:** A presença de populações de MVs derivadas de células do sistema imune, podem ser explicadas pela atuação dessas células na fisiopatologia da TE ao liberar citocinas que promovem o estado inflamatório dos pacientes. A diminuição das MVs CD3 em pacientes JAK2V617F⁺ pode estar associada a modulação da resposta imunológica. Estudos anteriores observaram que pacientes diagnosticados com TE tratados com Hidroxiureia demonstram uma melhora contínua com o tratamento, tanto clinicamente com a diminuição da incidência de eventos trombóticos, como também a diminuição significativa da carga alélica da variante JAK2V617F, dessa forma o tratamento a longo prazo com a hidroxiureia leva a diminuição de diversos processos patológicos da doença. **Conclusão:** Nosso estudo comprovou que diversas populações de MVs podem estar envolvidas na patogênese da TE e que mesmo após o tratamento o nível de MVs circulantes provenientes de linfócitos continua elevado. Essas populações de MVs contribuem de forma direta ou indireta para a progressão dessa neoplasia, como por exemplo, favorecendo a coagulação e/ou inflamação e modulando a resposta imunológica. Também foi possível encontrar uma associação entre a diminuição do número total de MVs com o aumento do tempo de tratamento.

DESCRIÇÃO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICA DA LEUCEMIA MIELOIDE NO ESTADO DO PARÁ

KVD Padilha, RGM Bezerra, NS Azevedo, IG Penna, RM Parente, GFF Pereira, LHS Coelho

Universidade do Estado do Pará (UEPA), Belém, PA, Brasil

Objetivos: Descrever o perfil clínico da leucemia mieloide no estado do Pará de 2013 a 2022. **Materiais e métodos:** Trata-se de um estudo descritivo, retrospectivo com caráter transversal e quantitativo, a partir de dados coletados no Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), no período de 2013 a 2022. Selecionaram-se os casos baseados na Classificação Internacional de Doenças (CID-10) para leucemia mieloide, abrangendo o sexo, faixa etária, modalidade terapêutica e tempo de tratamento. Houve a tabulação dos dados através de recursos estatísticos encontrados no estado do Pará. **Resultados:** Diante da análise da prevalência dos casos de leucemia mieloide na região do estado do Pará, evidenciou-se o total de 658 casos diagnosticados com essa doença no período de 2013 a 2022. No que tange ao sexo, foram observados um maior número de diagnósticos nos homens que foi 351, correspondendo a 53% dos casos, enquanto nas mulheres foi menor a prevalência com 307, ou seja, 47% dos casos aproximadamente. Ademais, em relação à faixa etária em adultos, nota-se na faixa de 40 a 44 anos um maior número de casos que são 64, sendo 9% do total, assim, seguidos pela idade de 60 a 64 anos em que teve 57 casos, sendo cerca de 8% do número total. Quanto à modalidade terapêutica, os pacientes tratados com quimioterapia representavam uma quantidade prevalente, uma vez que foram 640 casos, ou seja, 97%, de forma a também 18 casos, 2%, serem radioterapia ou não terem informação do tratamento segundo a plataforma do datasus. Diante disso, o tempo de tratamento em relação ao diagnóstico e início da terapia mostrou uma quantidade prevalente de início do tratamento em até 30 dias, 255 casos ou 38% do total, seguidos por uma quantidade de 247 casos ou 37% com início da terapia em mais de 60 dias. **Discussão:** A leucemia mieloide se destaca dentre os outros subtipos de leucemia devido aos seus altos índices de mortalidade, sendo a mieloide aguda responsável por 34% dos óbitos por leucemias no período de 2008 a 2017, com uma taxa de crescimento de 23% no período (Melo, 2020). Em um perfil clínico epidemiológico traçado no período de 2009 a 2019, a maior prevalência dessa patologia no sexo masculino se manteve em uma proporção de 51,89% dos casos analisados (Salvaro et al., 2021). Por outro lado, a faixa etária mais prevalente no estado do Pará (40 a 44 anos) é mais precoce se comparada com a média brasileira, a qual foi evidenciada em uma descrição epidemiológica de 10 anos que teve a faixa etária de 60 a 64 anos como sendo a mais acometida (Frasseto et al., 2021). A escolha da quimioterapia como abordagem de tratamento está 26,7 pontos acima da média nacional analisada entre 2009 e 2019 (Salvaro et al., 2021). **Conclusão:** Constata-se que o estado do Pará possui o perfil clínico-epidemiológico relativamente homogêneo em relação ao restante do país. Além disso, apesar da maior parte dos pacientes iniciarem o

tratamento dentro dos 30 dias, uma parcela considerável ainda inicia depois de 60 dias, o que acarreta mais risco. Logo, é relevante a instauração de medidas governamentais para promover redução global do início de tratamento a todos os pacientes, efetivando, assim, mais qualidade de vida.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.412>

MASTOCITOSE SISTÊMICA EM PACIENTE COM SINTOMAS GASTROINTESTINAIS

LJM Silva ^a, ALJ Silva ^a, AS Ferreira ^a, B Pavan ^a, BR Lima ^a, LM Moraes ^a, LGD Paolo ^a, RS Colombo ^a, CH Dosualdo ^a, MMN Goulart ^b

^a Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP), São José do Rio Preto, SP, Brasil

^b Hospital de Base do Distrito Federal (HBDF), Brasília, DF, Brasil

Objetivo: Relatar um caso de mastocitose sistêmica diagnosticada a partir da investigação de sintomas gastrointestinais e de síndrome hipereosinofílica. **Metodologia:** Os dados foram obtidos a partir da revisão sistemática do prontuário, com autorização do paciente. **Relato de caso:** Sexo masculino, 38 anos, avaliado em contexto de emergência no Hospital de Base de São José do Rio Preto devido a epigastria, náuseas, vômitos, astenia generalizada, lipotímias e perda ponderal de 8 kg nos últimos 3 meses. Optado por internação, realizada endoscopia com evidência de infecção por *helicobacter pylori*; recebeu tratamento ambulatorial adequado. Após 6 meses, paciente retorna ao pronto-atendimento devido a quadro de progressão na síndrome consumptiva e apresentando em hemograma a presença de eosinofilia persistente (maior que 1500/mm³). Paciente submetido à nova endoscopia digestiva alta (EDA), colonoscopia e solicitada avaliação da equipe de Hematologia, que optou por realizar avaliação medular. A biópsia de medula óssea evidenciou infiltração por mastócitos, mais de 15 células por agregado (com positividade para CD117). Além disso, as análises das amostras retiradas na colonoscopia e EDA demonstraram, em regiões de íleo terminal, cólon direito, cólon esquerdo, antro e corpo gástricos, a presença de mais de 30 mastócitos por campo de grande aumento, além da positividade para CD117 (c-KIT) pela imunohistoquímica. Dessa forma, paciente com critério diagnóstico para mastocitose sistêmica de acordo com consenso internacional de classificação (ICC), passando a ser conduzido pela equipe de Hematologia para tratamento. Realizada investigação para neoplasia associada, porém, exames sem evidências de outras doenças hematológicas, incluindo mutação da V617F da Jak2 ausente. **Discussão:** A mastocitose sistêmica resulta de uma proliferação monoclonal de mastócitos morfológica e imunofenotipicamente anormais em órgãos extracutâneos, podendo resultar em disfunção de órgãos e baixa sobrevida. A doença pode acometer trato gastrointestinal, apresentando-se com sintomas que incluem náuseas, vômitos, diarreia, pirose e cólicas abdominais. Além disso, pode cursar também com sintomas constitucionais,

neurológicos, cardiovasculares e ósseos. De acordo com o consenso internacional de classificação é considerada mastocitose sistêmica o paciente que apresentar critério maior, sendo ele: infiltrado denso multifocal de mastócitos triptase e/ou CD117 positivos (maior ou igual a 15) detectados na medula óssea ou em órgão extracutâneo; ou paciente que preencher três dos quatro critérios menores. **Conclusão:** A mastocitose sistêmica é uma doença rara e o diagnóstico na ausência de envolvimento da pele é consideravelmente mais desafiador. O tratamento em adultos deve ser individualizado, considerando o perfil de sintomas apresentado pelo paciente. Nos quadros avançados, é possível considerar o uso de agentes como cladribina, (peg)-interferon, quimioterapia e até inibidores de tirosina quinase.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.413>

REAÇÕES ADVERSAS AOS INIBIDORES DE TIROSINA QUINASE UTILIZADOS NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA

MM Rayol ^a, MV Pacheco ^a, LBG Barbosa ^a, EG Prado ^a, GMM Pascoal ^a, AFC Vecina ^a, JR Assis ^a, MA Gonçalves ^b, EAD Santos ^b, MG Cliquet ^a

^a Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde, Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-SP), São Paulo, SP, Brasil

^b Conjunto Hospitalar de Sorocaba (SES/SECONCI), Sorocaba, SP, Brasil

Introdução: A leucemia mieloide crônica (LMC) é uma neoplasia hematológica, que ocorre por conta de uma translocação do cromossomo 9 para o 22. Essa mutação cromossômica produz o cromossomo Philadelphia (Ph1). O diagnóstico pode ser sugerido através da clínica (esplenomegalia), hemograma com neutrofilia e desvio à esquerda, e é confirmado pelo cariótipo e/ou PCR-qualitativo (identifica a proteína p210BCR-ABL). No Brasil, o tratamento utilizado de primeira linha da LMC, é realizado com Mesilato de Imatinibe. Os medicamentos utilizados podem gerar efeitos colaterais nos pacientes. **Objetivo:** Avaliar os dados demográficos, características clínicas e laboratoriais dos pacientes e ainda os eventos adversos aos tratamentos, apresentados pelos pacientes em tratamento de LMC. **Métodos:** Avaliar os prontuários dos pacientes para obtenção das características sociodemográficas, sintomas e sinais, exames laboratoriais, e eventos adversos anotados. Além disso, entrevistamos os pacientes questionando-os sobre reações adversas às medicações utilizadas, analisando a frequência e os tipos de sintomas com cada inibidor utilizado. **Resultados:** Avaliamos 110 pacientes, sendo 57 (51,8%) do sexo feminino e 53 (48,2%) do sexo masculino; com predomínio da faixa etária dos 61-70 anos (24,5%). O tratamento inicial foi modificado em 53 pacientes (48,19%) sendo 13 (24,5%) por conta de reações adversas. Dos 110 pacientes que iniciaram tratamento com Imatinibe, 71 apresentaram anemia

(64,5%), 37 trombocitopenia (33,6%) e 33 neutropenia (30%). Sendo assim, houve, uma alta frequência de reações hematológicas. Os eventos adversos mais relatados foram câimbras 45 (40,9%), edema 40 (36,4%), náuseas 40 (36,4%), mialgias 34 (30,9%), cefaleia 31 (28,2%) e diarreia 31 (28,2%). Dos pacientes que mudaram de tratamento para Nilotinibe, N= 38, 14 apresentaram anemia (36,8%), 09 trombocitopenia (23,7%) e 05 neutropenia (13,1%), uma frequência menor do que a com Imatinibe. Outros eventos adversos foram: cefaleia 14 (36,8%), mialgias 14 (36,8%), erupções pruriginosas 12 (31,6%), câimbras 11 (28,9%), náuseas 10 (26,3%). Foram 26 pacientes com Dasatinibe e anemia em 12 (46,1%), trombocitopenia em 9 (34,6%) e neutropenia em 9 (34,6%). Os principais eventos não hematológicos foram: Cefaleia 9 (34,6%), Mialgias 9 (34,6%), Câimbras 8 (30,8%), Erupções pruriginosas 7 (26,9%) e Derrame Pleural 3 (11,5%). **Discussão:** De uma maneira geral, as reações adversas com maior número de casos nos pacientes em tratamento com os inibidores de tirosina quinase foram as hematológicas. Câimbras, edema, dor muscular, náuseas, cefaleia, diarreia e erupções pruriginosas foram as não hematológicas mais frequentes. Podemos dizer que a anemia, neutropenia e trombocitopenia são comumente encontradas nesses pacientes após o início do tratamento, pois a leucemia ocupa a medula óssea, e passa a ser responsável pela hematopoiese, e quando inibida leva às alterações descritas. **Conclusão:** Os eventos adversos são frequentes e podem atrapalhar o tratamento, tendo por vezes que ser manejado pelo médico, pois pode levar o paciente a uma inadequada adesão. Como o tratamento da LMC é vitalício, e depende do compromisso do paciente, o manejo adequado dos eventos adversos se torna essencial.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.414>

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES COM LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA

EG Prado^a, LBG Barbosa^a, MM Rayol^a,
MV Pacheco^a, AFC Vecina^a, JR Assis^a,
MA Gonçalves^b, DR Spada^a, EAD Santos^b,
MG Cliquet^a

^a Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde,
Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-
SP), São Paulo, SP, Brasil

^b Conjunto Hospitalar de Sorocaba (SES/SECONCI),
Sorocaba, SP, Brasil

Objetivos: Avaliar a qualidade de vida, dados clínicos, demográficos e laboratoriais de pacientes com leucemia mieloide crônica em tratamento no Conjunto Hospitalar de Sorocaba (CHS) pois o tratamento da doença pode por seus efeitos colaterais afetar a qualidade de vida dos pacientes. **Material e métodos:** O estudo analisou 100 prontuários de pacientes com Leucemia Mieloide Crônica (LMC) em tratamento no CHS. Foram coletadas informações como gênero, idade, idade

ao diagnóstico, tratamento inicial e atual, além de dados ao diagnóstico como níveis de hemoglobina, plaquetas, leucócitos e tamanho do baço. Também foram realizadas 91 aplicações da Versão Brasileira do Questionário de Qualidade de Vida SF-36, de forma presencial nos consultórios do CHS ou de forma virtual (ligações telefônicas e chamadas de vídeo). **Resultados:** Dos 100 prontuários analisados, houve uma predominância de pacientes do sexo feminino (54%) em relação ao sexo masculino (46%). A média de idade atual dos pacientes foi de 55 anos, enquanto a idade ao diagnóstico foi de 47,5 anos. 84% dos pacientes receberam hidroxiureia no momento de suspeita da LMC, e após a confirmação do diagnóstico, 100% iniciaram o tratamento com Imatinibe. Atualmente, 57% estão em uso de Imatinibe, 27% de Nilotinibe, 15% de Dasatinibe e apenas 1% de Ponatinibe. Os principais achados nos exames de hemograma ao diagnóstico foram anemia (76,9%), leucocitose (86,9%) e plaquetose (38,4%). Em 28 prontuários, não havia informações sobre a palpação do baço, mas dos 72 pacientes com essa informação, 68% apresentavam esplenomegalia. Quanto à qualidade de vida, 91 pacientes participaram da aplicação do questionário, sendo 56% mulheres e 44% homens. Os pacientes avaliados obtiveram média de notas inferiores em todos os 8 domínios do SF-36 em comparação com a população normativa brasileira. Observou-se também que pacientes do sexo feminino tiveram escores mais baixos em todos os domínios em comparação aos pacientes do sexo masculino. Os dois domínios com valores mais baixos nos pacientes com LMC foram o de vitalidade e de estado geral da saúde, assim como da população brasileira comparada. **Discussão:** Foi observado que o sexo feminino apresentou ligeira predominância em relação ao masculino, diferindo dos dados encontrados na literatura. No entanto, a média de idade encontrada nos pacientes com LMC do estudo estava dentro da faixa observada em outros estudos. Já a mediana de idade ao diagnóstico encontrada, embora acima, ficou próxima dos valores de estudos anteriores. Os achados laboratoriais também foram compatíveis com a literatura, com anemia, leucocitose e plaquetose sendo os mais comuns. A esplenomegalia foi o sinal clínico mais documentado. Os resultados indicaram que mesmo nos tempos atuais, com o uso de inibidores de tirosina quinase, a LMC impacta significativamente a qualidade de vida dos pacientes, tanto devido aos sinais e sintomas da doença quanto pelos efeitos colaterais dos medicamentos, acrescentando-se o impacto emocional e social da neoplasia. Isso reforça estudos que sugerem a interrupção do tratamento com Inibidores de Tirosina Quinase (ITQ) para pacientes com critérios para tal, ou seja, remissão livre de terapia (TFR – Therapy Free Remission). **Conclusão:** A LMC é uma doença que afeta a qualidade de vida dos pacientes, e os resultados deste estudo mostraram que os escores de qualidade de vida dos pacientes em tratamento para LMC foram inferiores aos da população normativa brasileira.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.415>

RESPOSTA AO TRATAMENTO COM INIBIDORES DA TIROSINA QUINASE EM PACIENTES COM LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA

LBG Barbosa^a, EG Prado^a, MM Rayol^a, MV Pacheco^a, MA Goncalves^b, EAD Santos^b, AFC Vecina^a, JR Assis^a, BN Nascimento^a, MG Cliquet^a

^a Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde, Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-SP), São Paulo, SP, Brasil

^b Conjunto Hospitalar de Sorocaba (SES/SECONCI), Sorocaba, SP, Brasil

Introdução: A leucemia mieloide crônica (LMC) é uma neoplasia hematológica, decorrente da expressão do cromossomo Filadélfia, originado da translocação entre o cromossomo 9 e 22, que leva a tradução da oncoproteína p210BCR-ABL. A doença é mais frequente em adultos e o diagnóstico é sugerido principalmente pelo PCR-qualitativo, que identifica o mRNA da mutação. A neoplasia apresenta três fases clínicas: crônica, acelerada e blástica. Frequentemente é assintomática, porém os sintomas podem incluir fadiga e desconforto no hipocôndrio esquerdo. O tratamento é feito com inibidores de tirosino-quinase (ITQ), molécula que ocupa o sítio do ATP da enzima, inibindo-a e parando a proliferação da célula neoplásica. A avaliação da resposta ao tratamento é feita a partir do BCR-ABL quantitativo e é esperada uma redução para 0,1% (resposta molecular maior) ou menos, após 12 meses de tratamento. **Objetivo:** Avaliar a resposta ao tratamento a partir do BCR-ABL quantitativo. **Metodologia:** Avaliamos 121 prontuários obtendo dados demográficos, clínicos e laboratoriais e analisamos o resultado dos exames BCR-ABL seriados. **Resultados:** Dos 121 pacientes, 54,5% eram mulheres e 45,4% homens, com média de idade ao diagnóstico de 47,4 anos e mediana de 48 anos. Os valores de hemoglobina ao diagnóstico variaram entre 5,9 e 16,2 g/dL e a média e mediana foram, respectivamente de 10,8 g/dL e 10,7 g/dL. 73,8% das mulheres e 79,6% dos homens apresentavam anemia. A contagem de plaquetas variou entre 18.000/mm³ e 2.546.000/mm³ e 37,7% dos pacientes apresentaram trombocitose, sendo 41,5% das mulheres e 32,6% dos homens. Os leucócitos variaram entre 1.080/mm³ e 680.000/mm³, apresentando média de 144.060/mm³ e mediana de 109.000/mm³. A contagem de blastos estava disponível em apenas 42 prontuários, variando entre 0-41%, com média de 4,2% e mediana de 2,5%. O tamanho do baço ao diagnóstico estava disponível em 81 prontuários, sendo que 68% apresentavam esplenomegalia. Os pacientes estão em uso de Imatinibe (54%), Nilotinibe (30%), Dasatinibe (15%) e Ponatinibe (1 paciente). Dos pacientes em uso de Imatinibe há pelo menos 12 meses, 72% alcançaram a resposta molecular maior (RMM), 4% não apresentaram queda, 8% tiveram queda entre 1-2log, 2% queda de 2log e 14% queda de 2-3log. Os outros três inibidores foram iniciados em segunda ou terceira linha e as taxas de resposta foram: Nilotinibe, 70,9% RMM, 9,7% sem resposta, 9,7% queda entre 1-2log e 9,7% queda entre 2-3log. Com Dasatinibe, 87,5% RMM e 12,5% apresentaram queda entre 1-2log. **Discussão:** De acordo com a literatura, a LMC é mais frequente em homens,

diferente dos resultados de nossa casuística. Conforme descrito nos estudos, 45,45% dos nossos pacientes estão na faixa etária com maior incidência da doença. As alterações hematológicas encontradas em nossa análise foram compatíveis com as descritas na literatura. O imatinibe obteve RMM aos 12 meses em 72%, mas teve que ser trocado em 46% dos pacientes. Em nosso estudo, as taxas de resposta em pacientes refratários ou que apresentaram toxicidade foram muito boas, sendo os resultados um pouco melhores com o Dasatinibe. **Conclusão:** O padrão epidemiológico, clínico, alterações hematológicas e taxas de resposta são semelhantes à literatura. O Dasatinibe em segunda linha apresentou vantagem em relação ao Nilotinibe, resultado possivelmente decorrente da pequena amostra avaliada.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.416>

LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA COMO EVOLUÇÃO DE MIELOFIBROSE PRIMÁRIA – RELATO DE CASO

AK Lucano, IA Martins, PM Jesus, BMR Santos, MPM Pavia, JNM Sasaki, DR Spada, JA Rena, JR Assis, MG Cliquet

Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde, Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-SP), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A Mielofibrose Primária (MFP) é uma doença mieloproliferativa caracterizada pela substituição do tecido hematopoiético por fibras de reticulina e colágeno, podendo estar associada a mutações do gene JAK2. As neoplasias mieloproliferativas podem evoluir para Leucemia Mieloide Aguda (LMA) em aproximadamente 5-10% dos casos, porém outros tipos de desfechos também podem ocorrer, como a evolução linfóide. A transformação de mielofibrose para Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) é rara, tendo sido reportada em poucos casos na literatura. **Objetivo:** Relatar o caso de uma paciente com MFP em tratamento com Talidomida e Hidroxiureia desde 2019 que evoluiu para LLA após dois anos do diagnóstico, discutindo a possível correlação entre as duas doenças. **Material e método:** Estudo descritivo baseado no prontuário da paciente. **Relato de caso:** Mulher de 69 anos foi encaminhada ao serviço em 06/19 queixando-se de fraqueza, sudorese moderada e perda ponderal de 5 kg no último ano. Hemograma com Hb 11,1 g/dL Leucócitos 1.700/mm³ e 935 segmentados/mm³ e P 245.000/mm³. Ao exame, hepatoesplenomegalia. Realizada biópsia de medula que mostrou hiperplasia celular compatível com neoplasia mieloproliferativa e fibrose de grau III, JAK2 negativo. Classificada como risco intermediário na escala Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPPS). Foi iniciado tratamento com talidomida 50 mg/dia e hidroxiureia 500 mg/dia para redução do baço. Paciente manteve seguimento e tratamento sem complicações até 11/22 quando teve piora do quadro inicial apresentando petéquias e fraqueza extrema associadas a pancitopenia e aumento de blastos. Após a realização de mielograma, evidenciou-se a presença de 31% de blastos linfóides CD34+, CD19+, CD10+, CD20+, CD22+, CD24+, CD38+, Tdt+ e cariótipo com t(2;5) [18] e del(6)

firmando o diagnóstico de LLA de células B. Iniciou tratamento de indução com vincristina 1 mg e dexametasona 20 mg semanal, durante quatro semanas de acordo com o protocolo PETHEMA. Apresentou boa resposta ao tratamento iniciando manutenção com purinetol 50 mg/noite e dexametasona 20 mg/semana. Em 06/23, seguia estável em tratamento, quando apresentou quadro infeccioso, retornando ao serviço com febre e quadro séptico que levou ao falecimento após duas semanas. **Discussão:** A patogênese da transformação da MF em LLA ainda não é bem esclarecida, mas a literatura sugere que as mutações encontradas em pacientes com fibrose medular acometem tanto a linhagem mieloide quanto a linfóide, principalmente no desenvolvimento das células B, o que permitiria a transformação em LMA ou LLA. Como a MF apresenta um fenótipo mieloproliferativo a evolução para LMA é mais frequente. Visto a raridade da apresentação linfóide associada a MF, os poucos estudos encontrados levantam a hipótese de que subgrupos distintos da LLA podem estimular uma reação fibrótica na medula óssea, tornando a MF tanto um diagnóstico diferencial quanto uma doença concomitante, uma vez que a fibrose medular pode mascarar o excesso de blastos característicos da LLA. No caso relatado, a fibrose foi diagnosticada em 2019 e muito tempo depois evoluiu para LLA, o que afasta o diagnóstico inicial de LLA com fibrose. **Conclusão:** O presente relato de caso alerta para a possibilidade de evolução da MFP para LLA.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.417>

IMMUNOPHENOTYPIC PROFILING REVEALS ALTERED EXPRESSION OF PLATELET ACTIVATION MARKERS IN PATIENTS WITH MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASMS

VL Bassan^a, PC Paolini^a, LMG Ramos^a,
FR Moraes^a, PVB Palma^b, LC Palma^c,
PMM Garibaldi^c, LL Figueiredo-Pontes^{b,c},
FA Castro^a

^a Department of Clinical Analysis, Toxicology and Food Sciences, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto (FCFRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, Brazil

^b Blood Center Foundation of Ribeirão Preto, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, Brazil

^c Department of Clinical Images, Hematology and Clinical Oncology, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, Brazil

Introduction and aims: Myeloproliferative neoplasms (MPN) are hematological diseases associated with the Janus Kinase 2 (JAK2), calreticulin (CALR), and thrombopoietin receptor (MPL) genetic driver mutations. These mutations leads to a

constitutive activation of the JAK-STAT pathway and results in the clonal proliferation and accumulation of myeloid cells in bone marrow and peripheral blood. Along with genetic alterations, inflammation is a key feature of MPN's pathogenesis, especially in polycythemia vera (PV), essential thrombocythemia (ET), and primary myelofibrosis (MF). The oncoinflammation status seems to contribute to immune cell activation, pro-coagulant state, and increased risk for thromboembolic events in MPN patients. In this context, potential alterations in platelets'immunophenotype may contribute to oncoinflammation and the occurrence of thromboembolic events in MPN patients. Therefore, the present study characterized the immunophenotype of peripheral blood platelets from patients with PV, ET, and MF and healthy subjects. **Subjects and methods:** Peripheral blood from patients with PV (n = 19; 15 JAK2+, four with undetermined mutational status), ET (n = 10; seven JAK2+, one CALR+, two triple negative), MF (n = 14; 10 JAK2+, two CALR+, two MPL+), and controls (CTRL, n = 17) were collected using the 3.2% sodium citrate buffer. The platelet-rich plasma was obtained after centrifugation and platelets were immunophenotyped using the BD LSRFortessa™ flow cytometer to quantify the percent of labeled cells (%) and the median fluorescence intensity (MFI) for CD41a, CD62P, CD36, CD38, CD63, and CD154 (CD40L) markers. These markers are involved in platelet activation and pro-inflammatory status. Platelets'immunophenotype was evaluated under three conditions: without stimulation, after stimulation with calcium ionophore A23187 at 0.5 μ M for 15 minutes and thrombin at 50 U/mL for 15 minutes. **Results:** At basal level, PV, ET, and MF patients presented higher frequency of CD62P+, CD36+, and CD63+ platelets than the controls. The frequency of CD63+ platelets were higher in PV and ET patients than in MF patients. The frequency of CD38+ platelets was increased in MF patients, and the frequency of CD154+ platelets was higher in PV patients than in MF patients and controls. The stimuli with calcium and thrombin increased the frequency of CD154+ platelets in controls and in PV, ET, and MF patients and the frequency of CD62P+ platelets in PV and MF patients. In the controls and in PV patients, calcium and thrombin stimuli increased the MFI of the CD62P, CD63, and CD154 markers. In ET patients, calcium stimuli increased the MFI of CD63 and CD154 markers, and in MF patients, calcium increased the MFI of CD154. In PV patients, thrombin stimuli increased the MFI of CD62P and CD154 markers. In MF patients, thrombin increased the MFI of CD62P, CD36, and CD154 markers. Thrombin stimuli did not altered the expression of any markers in ET patients'platelets. **Conclusion:** Platelets from MPN patients present alterations in the expression of activation markers at basal level and under stimuli with calcium and thrombin. These immunophenotypic alterations may contribute to oncoinflammation and to the pro-thrombotic status in PV, ET, and MF patients. **Funding:** Coordination of Superior Level Staff Improvement (CAPES), #88887.688764/2022/00.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.418>

POLICITEMIA VERA COM TROMBOSE BILATERAL DE ARTERIAS RETINIANAS

JRAT Silva^{a,b}, IMSD Santos^a, MV Pacheco^a,
JA Rena^a, DR Spada^a, GMM Pascoal^a,
BN Nascimento^a, MG Cliquet^a

^a Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde,
Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-
SP), São Paulo, SP, Brasil

^b Conjunto Hospitalar de Sorocaba (SES/SECONCI),
Sorocaba, SP, Brasil

Introdução: A Policitemia Vera (PV) é uma neoplasia mieloproliferativa caracterizada pela hiperplasia de todas as linhagens mieloides, resultando principalmente em eritrocitose. Em 97% dos pacientes, está presente a mutação JAK2V617F de uma célula-tronco hematopoética, com consequente vantagem proliferativa de sua linhagem. Sua incidência é de 2,3/100.000 pessoas por ano, afetando igualmente homens e mulheres com idade média de 60 anos. As manifestações clínicas compreendem trombozes e quadros relacionados à hiperviscosidade, bem como aumento de histamina (prurido principalmente com banho quente e úlceras pépticas). Cerca de 25% dos pacientes chegam ao hematologista já com trombozes, 75% com esplenomegalia, alguns com gota associada ao aumento dos níveis de ácido úrico, entre outras alterações como cefaleia, dispneia e visão turva. Para a realização do diagnóstico, são utilizados critérios definidos pela OMS. Os critérios maiores incluem: Hb > 16,5 g/dL ou Ht > 52% em homens e Hb > 16 g/dL ou Ht > 48% em mulheres ou aumento do volume eritrocítico em mais de 25% do volume normal esperado; Biópsia de medula óssea com panmielose; presença de mutação JAK2 V617F ou JAK exon 12. O critério menor definido é o nível de eritropoetina sérica subnormal. Para a confirmação do diagnóstico, o paciente deve apresentar os três critérios maiores ou dois maiores e o critério menor. O tratamento primário é a redução dos eritrócitos circulantes por meio de sangrias, capazes de reduzir o hematócrito para menos de 45%. Também são utilizados medicamentos citorreduzidores como a hidroxiureia para reduzir a frequência de sangrias, reduzir a esplenomegalia, a trombocitose, além do prurido. Podem ser necessários inibidores de JAK2 quando há controle inadequado ou intolerância à hidroxiureia. A antiagregação plaquetária com AAS também é necessária para a prevenção de trombozes. **Objetivo:** Relatar um caso de trombozes graves em paciente com policitemia vera. **Método:** Avaliação de prontuário. **Relato de caso:** Paciente do sexo masculino, 54 anos, ex-tabagista 15 anos/maço, veio encaminhado devido quadros de trombozes (história de amputação de hálux direito em junho de 2022, e atual amaurose bilateral subaguda iniciada há 1 mês decorrente de trombose de artérias retinianas). Em hemograma de 12/22 foi evidenciada poliglobulia (Ht = 65,8%) e trombocitose (872.000/mm³). Medula óssea hiperplásica com displasia leve. Ao exame clínico, baço palpável cerca de 3cm abaixo da cicatriz umbilical. Feita hipótese diagnóstica de policitemia vera, que foi confirmada com a mutação JAK2V617F, segundo critérios da OMS. Iniciado tratamento com hidroxiureia, AAS e sangrias, almejando Ht abaixo de 45%. Após 3 meses de tratamento encontra-se bem, e tem hemograma com Ht 38,4%

L5000/mm³ e Plaquetas 182.000/mm³, recebendo 1500 mg alternado com 1000 mg de hidroxiureia por dia e AAS. **Discussão e conclusão:** O diagnóstico e tratamento precoces previnem as trombozes e suas graves consequências. O paciente apresentou evento trombótico prévio (Halux) e provavelmente já apresentava poliglobulia naquele momento. Com o tratamento iniciado já naquele momento, possivelmente teria sido prevenida a trombose retiniana. O tabagismo de longa data é um fator de risco a ser considerado e provavelmente aumentou o risco para as trombozes.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.419>

AUSÊNCIA DA MUTAÇÃO DA JAK 2 V617F EM UM CASO DE POLICITEMIA VERA

LM Capossoli, ES Navarro, JA Rena, DR Spada,
GMM Pascoal, BN Nascimento, MG Cliquet

Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde,
Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-
SP), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A policitemia vera (PV) é uma neoplasia mieloproliferativa crônica caracterizada pela proliferação clonal anômala do sistema hematopoiético, ocasionando a proliferação intensa das células das linhagens granulocítica, megacariocítica e principalmente eritrocítica. É uma doença rara (2:100.000) que acomete principalmente adultos, mais frequente em homens mais idosos. A mutação JAK2V617F está presente em mais de 97% dos indivíduos com PV. Os sinais e sintomas ocorrem devido ao aumento da volemia, viscosidade e frequentemente ocorrem trombozes antes do diagnóstico. A hiperviscosidade pode levar à hipertensão arterial (HA), cefaléia, insuficiência cardíaca, e a proliferação de mastócitos à prurido e úlceras gastroduodenais. Causas secundárias de poliglobulia devem ser excluídas (eritropoetina elevada) e o diagnóstico é clínico-laboratorial. Segundo a OMS, os principais critérios diagnósticos são: biópsia de medula óssea com hiperplasia para idade com panmielose, mutação da JAK2V617F ou outra mutação de função semelhante, e aumento do volume eritrocitário (pode incluir hemoglobina >16,5 g/dL ou hematócrito >49% para o sexo masculino, e hemoglobina (Hb) >16 g/dL ou hematócrito (Ht) >48% para o sexo feminino). Como critério menor se enquadra o nível sérico de eritropoetina (EPO) subnormal. Desse modo, para diagnóstico definitivo é necessário o preenchimento de todos os critérios principais ou dois dos critérios maiores e um critério menor. Há controvérsias em relação a EPO, uma vez que há casos em que a ela pode estar normal em condições de hipoxemia associada, como devido a tabagismo, apneia obstrutiva do sono, doença pulmonar crônica e/ou obesidade concomitantemente à PV. O tratamento visa corrigir o hematócrito (<45%) e leucócitos (<10.000/mm³), além de utilizar antiagregante plaquetário, a fim de se prevenir eventos trombóticos. Os principais tratamentos são sangrias terapêuticas, hidroxycarbamida e em alguns casos interferon e o ruxolitinibe. **Material e Método:** Estudo descritivo fundamentado na análise do prontuário da paciente e revisão da literatura. **Relato de caso:** Homem, 60 anos, branco,

em 2006 foi encaminhado ao ambulatório de hematologia por apresentar hematócrito elevado sendo excluídas causas secundárias (pulmonares, cardiovasculares, tumor renal). Aos exames laboratoriais: biópsia de medula óssea hiperclular, compatível com doença mieloproliferativa crônica, mutação de JAK2V617F negativa, cariótipo 46XY, Hb 17 g/dL, Ht 52%, EPO 17,8 mUI/mL. Foi identificado HAS e gota. Tratado com sangrias terapêuticas por 21 vezes desde 2006 sem o uso de hidroxycarbamida. Atualmente sem queixas, Hb de 12,2 g/dL e Ht de 40,2%. **Discussão e Conclusão:** A PV é uma doença mieloproliferativa crônica rara, por vezes de difícil diagnóstico, quando não preenche os critérios, sendo este realizado através de exclusão de outras causas. O caso mostra um homem que possui dois critérios maiores para diagnóstico de PV, além de apresentar uma EPO normal. Há a possibilidade de alguma hipoxemia junto com a PV que manteria a eritropoetina em níveis normais, embora limítrofes. Desse modo, acreditamos ser este caso, um caso incomum de PV com ausência de mutação da JAK 2 V617F. O tratamento com sangrias tem possivelmente prevenido a ocorrência de eventos trombóticos há cerca de 17 anos, ou seja, desde o diagnóstico.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.420>

OCORRÊNCIA DA VARIANTE RS10815151 (C>T) EM PESSOAS COM NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS NEGATIVAS PARA BCR::ABL1E JAK2V617F

JF Paes ^{a,b}, DIG Torres ^{a,b}, DC Aquino ^{a,b}, EVB Alves ^{a,b}, EA Mesquita ^{a,b}, MA Sousa ^{a,b}, TC Santos ^{a,b}, GAV Silva ^{a,b}, AM Tarragô ^{a,b}, LPS Mourão ^{a,b}

^a Universidade do Estado do Amazonas (UEA), Manaus, AM, Brasil

^b Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM), Manaus, AM, Brasil

Introdução e objetivos: Neoplasias mieloproliferativas (NMP) BCR::ABL1 negativas são doenças clonais de células-tronco hematopoéticas caracterizadas por panmielose. JAK2V617F é uma alteração genética no gene JAK2, comum nessas doenças e promove uma atividade constitutiva da proteína JAK2 em vias de sinalizações hematopoéticas. Variantes em íntrons já foram descritas nas NMP, como rs10974944, localizada no íntron 12 de JAK2 e em desequilíbrio de ligação estreito com o haplótipo 46/1 (GGCC), que, por sua vez, apresenta influência na aquisição de JAK2V617F. Variantes na mesma região, como rs10815151 (C>T), podem desempenhar funções relevantes na patogênese dessas doenças. O estudo objetivou relatar a ocorrência da variante rs10815151 (C>T) e inferir sobre sua influência no cenário etiopatogênico das NMP BCR::ABL1-. **Materiais e métodos:** 108 indivíduos diagnosticados clinicamente com policitemia vera (PV) (n = 39), trombocitemia essencial (TE) (n = 61) e Mielofibrose (MF) (n = 8) participaram do estudo. Foram colhidas amostras de sangue periférico dos participantes para extração de DNA genômico de granulócitos e análises moleculares por meio do sequenciamento de

Sanger. Frequências alélicas e genotípicas foram expressas por valor absoluto e frequência relativa e foram testadas pelo Qui-Quadrado com intervalo de confiança de 95%. Considerou-se valores de $p < 0,05$ estatisticamente significativos. **Resultados:** 42 indivíduos (38,9%) apresentaram a variante rs10815151 (C>T). O genótipo heterozigoto (CT) demonstrou-se mais elevado em TE (37,7%) em relação a PV (23,1%), ao passo que o homozigoto variante (TT) apresentou-se aumentando em PV (12,8%) quando comparado a TE (8,2%). A frequência alélica de T apresentou-se mais acentuada em TE (27,1%) que em PV (24,4%). Pacientes com MF não apresentaram a variante. Em relação a distribuição da variante quanto ao status de JAK2V617F, os genótipos CT e TT apresentaram frequências mais elevadas em indivíduos JAK2V617F- (41,7% e 29,2%, respectivamente), demonstrando associação significativa (CC vs CT: OR = 0,2; IC 95% = 0,1-0,6; $p = 0,009$; CC vs CT/TT: OR = 0,3; IC 95% = 0,1-0,8; $p = 0,032$, respectivamente). O alelo T demonstrou associação com JAK2V617F_VAF<50% (OR: 5,5; IC 95%: 1,7-16,2; $p = 0,002$). **Discussão:** O presente estudo descreve pela primeira vez a variante rs10815151 (C>T) em NMP BCR::ABL1-. A elevada frequência dessa variante em indivíduos JAK2V617F- abre debates sobre seu possível papel na etiologia dessas doenças. Considerando que anormalidades de splicing desempenham papel nesse grupo de cânceres hematológicos, levanta-se a hipótese de que o alelo variante (T) de rs10815151 possa exercer efeito indireto na expressão ou regulação de JAK2. Essa variante pode, teoricamente, modular a estrutura ou função de elementos regulatórios ainda desconhecidos do íntron 12, afetando a ligação de fatores de transcrição ou o processo de splicing. Tais modificações podem causar alterações na expressão ou processamento do mRNA e, como consequência, limitar a capacidade de JAK2V617F de desempenhar sua função patogênica e outros efeitos a jusante podem estabelecer o distúrbio mieloproliferativo clonal. **Conclusão:** Estudos posteriores com rs10815151 (C>T) devem ser realizados para avaliar possível papéis na etiologia molecular de neoplasias mieloproliferativas BCR::ABL1-.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.421>

MATURAÇÃO FUNCIONAL E ATIVAÇÃO DE CÉLULAS NATURAL KILLER DISTINGUEM MIELOFIBROSE PRÉ-FIBRÓTICA E FIBRÓTICA

M Medeiros ^{a,b}, CAB Garcia ^{a,b}, LS Binelli ^{a,b}, IA Lopes ^{a,b}, JTB Faria ^a, PS Scheucher ^{a,b}, JLD Schiavinato ^{a,b}, LL Figueiredo-Pontes ^{a,b}

^a Divisão de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular, 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 Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto (FUNDHERP), Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

A Mielofibrose Primária (MFP) é uma neoplasia mieloproliferativa iniciada por mutações na célula-tronco hematopoética (e.g. JAK2V617F) e pode ser classificada de acordo com o grau de fibrose na medula óssea em pré-fibrótica (MFPPF; grau de fibrose <1) e fibrótica (MFPF, grau de fibrose ≥2). Enquanto a MFPPF geralmente possui melhor prognóstico (baixo risco, MIPSS70), as MFPF possuem estratificação de risco mais avançada (riscos intermediários 1 e 2 e alto, MIPSS70). Demonstramos previamente que células *Natural Killer* (NK) possuem disfunções numéricas e funcionais em MFP. Acreditando que tal deficiência pode contribuir para a expansão neoplásica, hipotetizamos que o perfil de células imunes citotóxicas é diferente de acordo com o estágio e tipo histológico de MFP, levando ao fenótipo clínico diverso. Objetivamos caracterizar o perfil diferencial de células NK em pacientes com MFPPF e MFPF. Para isso, sangue periférico de pacientes com MFP, 3 MFPPF e 3 MFPF, e doadores saudáveis (n = 4, controles: CT), do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto (diagnosticados entre agosto-2022 a junho-2023) foi analisado, por meio de citometria de fluxo multiparamétrica quanto à frequência (CD45^{hi}CD19[−]CD3[−]CD56⁺), subtipos (CD56^{dim} citotóxica, CD56^{bright} secretória; CD57⁺ madura; e CD11b[−]CD27[−] tolerante, CD27⁺CD11b[−] secretória imatura, CD27⁺CD11b⁺ secretória madura, CD11b⁺CD27[−]: citotóxica) e expressão de receptores de ativação (NKp80 e CD335) e inibição (CD158a) de células NK. MFPF apresentou menor frequência de NK total (CT: 52,20 vs MFPPF: 5,53% vs MFPF: 1,28%, p = 0,045) e seus subtipos CD56^{dim} (CT: 42,04% vs MFPPF: 0,30% vs MFPF: 0,10%, p = 0,013), CD56^{bright} (CT: 9,41 vs MFPPF: 0,27 vs MFPF: 0,017, p = 0,03) quando comparado a MFPPF e CT. De forma semelhante, também foi observada redução em MFPF em relação a MFPPF e CT de NKs CD11b⁺CD27[−] (CT: 90,88% vs MFPPF: 4,08% vs MFPF: 1,69%, p = 0,017), CD11b[−]CD27[−] (CT: 4,46% vs MFPPF: 0,84% vs MFPF: 0,18%, p = 0,006), CD11b⁺CD27[−] (CT: 0,26% vs MFPPF: 0,07% vs MFPF: 0,01%, p = 0,16) e CD11b⁺CD27⁺ (CT: 4,43% vs MFPPF: 0,256% vs MFPF: 0,028%, p = 0,017). Foi observado um aumento de NK madura CD57⁺ e CD57⁺NKp80⁺ em MFPF quando comparado à MFPPF (CT: 45,95% vs MFPPF: 0,38% vs MFPF: 0,47%, p = 0,017; e CT: 87,88% vs MFPPF: 0,34% vs MFPF: 0,45%, p = 0,017, respectivamente). Por outro lado, a frequência de NKp80 em relação à NK total foi menor em MFPF (CT: 87,28% vs MFPPF: 0,63% vs MFPF: 0,35%, p = 0,017). Houve uma redução na frequência dos receptores CD335 e CD158a em MFPF quando comparado à MFPPF em NK total (CT: 39,2% vs MFPPF: 0,74% vs MFPF: 0,05%, p = 0,002; CT: 45,77% vs MFPPF: 1,1% vs MFPF: 0,25%, p = 0,013, respectivamente). Já dentro da população de células NK CD57⁺ teve uma redução na frequência de CD335 e aumento de CD158a em MFPF quando comparado à MFPPF (CT: 34,91% vs MFPPF: 0,01% vs MFPF: 0,004%, p = 0,013; e CT: 39,39% vs MFPPF: 0,01% vs MFPF: 0,1%, p = 0,006, respectivamente). Pacientes com MFP na fase fibrótica possuem um perfil NK menos citotóxico e com menor frequência de CD335 e maior frequência de CD158a em células maduras, indicando menor ativação de células NK. Este desbalanço de receptores e diminuição da capacidade citotóxica de células NK é mais uma das características diferenciais entre as fases da MFP, sugerindo que são duas doenças de eventos clínicos e risco de progressão diversos.

SEGUNDA NEOPLASIA HEMATOLÓGICA EM PACIENTE PORTADORA DE REARRANJO GÊNICO BCR-ABL SUBTIPO P190 PREVIAMENTE TRATADA POR LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA

LS Tomazini^a, FLB Reis^a, KRDE Almeida^a, BSACD Reis^a, CT Luque^a, MLS Rodrigues^a, LOL Spinelli^a, RQS Póvoas^a, TCC Fonseca^a, RS Guerra^b

^a Universidade Estadual de Santa Cruz (UESC), Ilhéus, BA, Brasil

^b Grupo de Apoio à Criança com Câncer (GAAC), Itabuna, BA, Brasil

Objetivos: O cromossomo Philadelphia (Ph) é uma translocação recíproca entre os cromossomos 9 e 22, formando o rearranjo gênico BCR-ABL. Objetiva-se descrever o caso de uma paciente, portadora dessa anormalidade citogenética, com leucemia mieloide crônica (LMC), dez anos após quimio-radioterapia por leucemia linfóide aguda (LLA). **Materiais e métodos:** Estudo do prontuário da paciente. **Resultados:** S.G. S., menina de 15 anos, em ago/2006, com queixa de astenia, febre, palidez e adenomegalia cervical. Ao exame físico, úlceras necróticas em gengiva e hepatomegalia, confirmada por USG. Ao hemograma, anemia (10,4 g/dL), leucocitose (35.000/mm³) e trombocitopenia (23.000/mm³). Ao mielograma, medula óssea hipocelular, com espículas hipocelulares, raras células com núcleo de cromatina frouxa, citoplasma não muito escasso e esboço de nucléolos, concluindo diagnóstico de LLA, classificação FAB L1. À imunofenotipagem celular, expressão de HLA-DR, CD19, CD56, CD58, definindo LLA pró-B - CD10 negativo. A quimioterapia seguiu o protocolo GBTLI-93 para pacientes com alto risco. Foi submetida a radioterapia craniana (líquor não infiltrado), 18 Gy em 12 frações, de fev. a mar/2007, sem intercorrências, dando início à fase de manutenção do tratamento em maio/2007, encerrando tratamento em ago/2009, em acompanhamento periódico, sem sinais de recaída, até 2012. Sem registros de exame de biologia molecular à época. Em jan/2019, S.G.S., com 28 anos, apresentando quadro gripal, realizou hemograma, que revelou leucocitose (80.040 mm³). Ao mielograma, medula óssea hiperclular, com espículas hiperclulares, relação leuco:eritoblástica 50:1, setor eritrocitário extremamente hipocelular, setor leucocitário hiperclular com escalonamento, sugerindo LMC. O exame de biologia molecular (RT-PCR) revelou translocação BCR-ABL, isoforma p190 positiva, sendo negativa a isoforma p210. Instaurado tratamento com o inibidor da tirosina-quinase (TKI) imatinibe, alcançando resposta molecular completa (BCR-ABL indetectável) em jul/2022. **Discussão:** A LLA Ph-positivo apresenta, mais comumente, translocação BCR-ABL subtipo e1a2, que codifica a proteína p190, que está associada a pior prognóstico. Na LMC, observa-se a translocação BCR-ABL em subtipos de transcrição e13a2 e e14a2, que codificam proteínas p210, também sendo possível encontrar as isoformas p210 e p190 presentes simultaneamente. No entanto, a isoforma p190 isoladamente é rara na LMC, além de ser fator de risco importante, pois pacientes costumam apresentar respostas menos satisfatórias ao uso de TKI. Segundas neoplasias hematológicas são

raras em pacientes previamente tratados por leucemia. LMC pode ocorrer como neoplasia secundária por danos genéticos causados por quimiorradioterapia prévia, contudo, a LMC Ph-positivo raramente é descrita como neoplasia secundária, sugerindo a predisposição gênica como causa. **Conclusão:** O surgimento de uma segunda neoplasia hematológica, relacionada a um raro rearranjo gênico e possivelmente associada a danos genéticos causados por quimiorradioterapia prévia, fomenta o debate sobre o caráter multifatorial da oncogênese na leucemia. Mais estudos são necessários para determinar as repercussões clínicas e o prognóstico das leucemias associadas à mutação BCR-ABL de subtipo p190, assim como a relação entre a quimiorradioterapia para LLA e LMC secundária.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.423>

HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR SECUNDÁRIA A DASATINIBE - RELATO DE CASO

FC Domingos, IAS Plentz, BM Borges, NS Castro,
IZ Gonçalves, IA Siqueira, MB Carneiro, GF Colli

Hospital de Câncer de Barretos, Fundação Pio XII,
Barretos, SP, Brasil

Objetivo: Relatar um caso de paciente com Hipertensão Arterial Pulmonar secundária a dasatinibe. **Relato de caso:** N. C. G., 24 anos, feminino, sem antecedentes pessoais, com diagnóstico de Leucemia Mieloide Crônica (LMC) Fase Crônica em fevereiro de 2018. Paciente iniciou tratamento com imatinibe 400 mg/dia. Apresentou perda de resposta molecular em abril de 2019 e iniciou dasatinibe 100 mg/dia, atingindo resposta molecular maior em julho de 2019. No início de junho de 2023, a paciente procurou o serviço com queixa de dispneia e dessaturação. Após avaliação, diagnosticado derrame pleural de grande volume à direita, cardiomegalia e BNP de 1300 pg/mL. Realizada toracocentese, suspenso dasatinibe e encaminhada para acompanhamento com cardiologista. Ecocardiograma evidenciou insuficiência mitral e tricúspide de grau discreto, pressão sistólica do ventrículo direito (PSVD) de 78 mmHg, compatível com diagnóstico de hipertensão de artéria pulmonar (HAP) secundária ao dasatinibe. Após 8 dias sem a medicação, realizou novo ecocardiograma com redução do PSVD para 48 mmHg. No momento, paciente assintomática, com dasatinibe suspenso e mantém resposta molecular maior. Aguarda realização de cateterismo para avaliação de HAP e início de terapia específica se necessário. **Discussão:** A HAP é uma disfunção endotelial com consequente remodelamento das artérias pulmonares, levando ao aumento da resistência vascular e insuficiência ventricular direita. Estudos mostraram que o mecanismo da HAP secundário ao dasatinibe é multifatorial com disfunção das células pulmonares endoteliais, ativação de espécies reativas de oxigênio (ROS) mitocondrial e aumento de marcadores de lesão endotelial, como E-selectina. A HAP secundária ao dasatinibe é mais frequente em mulheres, 71% dos casos. A descontinuação da medicação resulta na melhora ou reversibilidade da HAP sem a necessidade de tratamento específico. O mecanismo do

derrame pleural, secundário ao dasatinibe, está relacionado ao aumento da permeabilidade endotelial, sendo também dose dependente. **Conclusão:** O dasatinibe, um inibidor de tirosina quinase de segunda geração, pode apresentar efeitos colaterais relacionados a alterações endoteliais, como derrame pleural e HAP, como no presente caso, com melhora após descontinuação do medicamento.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.424>

FREQUÊNCIA E ATIVAÇÃO DE CÉLULAS CITOTÓXICAS ANTITUMORAIS SÃO BIOMARCADORES DE RESPOSTA E REMISSÃO LIVRE DE TRATAMENTO NA LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA

LS Binelli ^{a,b,c}, LC Palma ^{a,c}, CAB Garcia ^{a,b},
LO Marani ^b, M Medeiros ^{a,b}, IA Lopes ^{a,b},
PS Scheucher ^{a,b,c}, JL Schiavinato ^{a,b,c},
F Traina ^{a,b}, PMM Garibaldi ^a, FA Castro ^{c,d},
VL Bassan ^{c,d}, GO Duarte ^{c,e}, KBB Pagnano ^{c,e},
LL Figueired-Pontes ^{a,b,c}

^a Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP),
Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP,
Brasil

^b Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto
(FUNDHERP), Faculdade de Medicina de Ribeirão
Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP),
Ribeirão Preto, SP, Brasil

^c CNPQ Auxílio Universal (CNPQ#406361/2021-5),
Brasil

^d Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão
Preto (FCFRP), Universidade de São Paulo (USP),
Ribeirão Preto, SP, Brasil

^e Centro de Hematologia e Hemoterapia
(Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas
(UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

Na Leucemia Mieloide Crônica (LMC), pacientes que alcançam resposta molecular profunda sustentada (RMP) com inibidor de tirosinaquinase (ITQ) podem ter o tratamento descontinuado. A remissão livre de tratamento (RLT) ocorre na minoria dos pacientes e não há biomarcadores preditores de manutenção ou perda de resposta. A imunidade antitumoral mediada por Linfócitos T (LT) e Natural Killer (NK) pode contribuir para manutenção e resultar em respostas distintas durante e após a descontinuação. Correlacionamos o fenótipo T e NK com a cinética de doença residual mensurável (uso de ITQ) e com a perda da RLT (descontinuação-DES). Foram incluídos 10 controles saudáveis (CT) e 23 pacientes com LMC: 8 ao diagnóstico (DX), 4 tratados por mais de 3 anos com RM menor que log 3 (RM<3), 13 com RMP sustentada (RM>4,5) em DES, divididos e acompanhados em meses (m), no qual, 3m (n=13), 6m (n=8) e 9m (n=7), e 8 que recaíram (R) no DES. Até o ponto 6m, os pacientes estavam com 50% da dose do ITQ e, após este ponto, tiveram o ITQ suspenso. Foram avaliados frequência, subtipos e maturação de NK e LT por citometria de fluxo do sangue periférico. Os subtipos NK (CD45^{hi}CD19⁻CD3⁻) foram definidos como secretório

(CD56^{bright}CD16⁻) ou citotóxico (CD56^{dim}CD16⁺), e a maturação funcional das células CD19⁻CD3⁻CD56⁺ foi classificada: CD11b⁻CD27⁻ (tolerante); CD27⁺CD11b⁻ (secretória imatura); CD27⁺CD11b⁺ (secretória madura) e CD11b⁺CD27⁻ (citotóxica), além dos marcadores de ativação CD57 e NKp80. A frequência destas subpopulações foi avaliada em subgrupos de pacientes de acordo com o nível de RM por RT-qPCR para o gene BCR::ABL1. Em comparação aos CT, amostras de LMC em atividade (DX, RM<3 e R) exibiram queda de LT e NK totais, enquanto pacientes em uso de ITQ com boa resposta (DES) têm maior frequência de LT ($p=0,0002$) e NK ($p=0,0061$). DX, RM<3 e R tiveram redução de CD3⁺ e CD4⁺ e tendência de aumento de CD8⁺, e DES teve maior frequência de CD3⁺ ($p=0,0004$) e CD4⁺ ($p=0,0418$) e tendência de redução de CD8⁺ ($p>0,05$). Em relação aos subtipos de NK, DX, RM<3 e R, mostraram diminuição de CD56^{dim}CD16⁺, entretanto DES apresentaram maior frequência ($p=0,0017$). O subtipo CD56^{bright}CD16⁻ não diferiu entre os grupos ($p>0,05$). Na maturação funcional de NK, DX, RM<3 e R, houve aumento de células secretórias imaturas e tolerantes, enquanto em DES diminuição de secretórias imaturas ($p=0,0387$) e tolerantes ($p=0,0023$) e tendência de aumento de secretórias maduras ($p>0,05$). Na ativação de NK, DX, RM<3 e R, exibiram queda de CD57⁺ ($p=0,0358$) e NKp80 ($p=0,0036$), e em DES evidenciaram valores elevados. Pacientes saudáveis, RM>4,5 e DES, possuem perfil mais maduro de NK, no qual a atividade citotóxica é semelhante aos CT. Entretanto, pacientes maus respondedores (RM<3 e R) exibem um perfil mais imaturo, maturação semelhante ao DX com aumento de secretórias imaturas e tolerantes. A frequência de NK citotóxicas CD56^{dim} (antitumorais) está reduzida em pacientes com LMC em atividade e que não atingiram RM maior. O uso de ITQ leva à redução de BCR::ABL1 concomitante ao estímulo imune, com recuperação das células citotóxicas. A ativação de NK por meio de CD57 e NKp80 está prejudicada na presença de doença molecular e durante o tratamento, sugerindo que a monitorização de CD4 e NK citotóxicas durante a descontinuação poderá ser útil para prever a recaída da RLT.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.425>

SÍNDROME EOSINOFÍLICA E T(5;15) - RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA

VC Queiroz^a, P Vicari^a, D Borri^b, VM Stel^a, BB Borrego^a, SHA Figueira^a, GA Marcelino^a, GAB Prado^a, D Ramadan^a, S Tufik^a

^a Afip Medicina Diagnóstica, São Paulo, SP, Brasil

^b Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE), São Paulo, SP, Brasil

Introdução/Objetivo: Descrever e discutir caso raro de Síndrome Eosinofílica com alteração do t(5;15)(q33;q22). **Relato de caso:** Paciente masculino, 29 anos, deu entrada com quadro de leucocitose a esclarecer. Hemoglobina 6,5 g/dL, Hematócrito 21,7%, Plaquetas 71.000/mm³, Leucócitos 56.190/mm³ com 60% de neutrófilos com desvio escalonado até pró-mielócito, 6% de monócitos e 24% de eosinófilos, DHL 277 U/L, vitamina B12 932 pg/mL, ácido fólico 1,72 ng/mL, ferritina 913 ng/mL. FAN,

Fator Reumatóide, sorologias para HIV, Hepatites B e C, Sífilis e Chagas não reagentes. Mielograma hiper celular para a idade com predomínio granulocítico absoluto (Relação G:E 64:1) e eosinofilia (38%) em todos os estágios maturativos sem displasia, imunofenotipagem de medula óssea sem aumento de blastos e sem imunofenótipo anômalo. Biópsia de Medula óssea com celularidade de 99% sem aumento de blastos. Citogenética com translocação entre os braços longos do cromossomo 5 e 15 em 15 de 20 metáfases analisadas - 46,XY,t(5;15)(q33;q22). Não foram solicitados outros exames moleculares para este paciente. **Discussão:** As síndromes eosinofílicas são definidas como contagem absoluta de eosinófilos >1.500/mm³ e correspondem a um vasto leque de diagnósticos diferenciais. Após afastado causas secundárias (reacionais) de eosinofilia como infecções parasitárias, quadros alérgicos, vasculites e colagenoses, drogas, doença pulmonar eosinofílica, gastroenterite alérgica e condições metabólicas como insuficiência adrenal, as principais hipóteses passam a ser causas primárias oncohematológicas. Destas, as principais entidades são as Neoplasias Mieloide/Linfoide associada com eosinofilia e rearranjo do PDGFRA, FGFRB, FGFR1 ou PCM1-JAK2 e Leucemia Eosinofílica Crônica, não especificada. A citogenética convencional e molecular são a base para classificação e diagnóstico de várias neoplasias hematológicas. No caso descrito foi encontrado a t(5;15)(q33;q22) que pode estar relacionada com rearranjo gênico TP53BP1::PDGFRB. Este ponto de quebra gera uma oncoproteína quimérica similar a outras fusões de tirosina quinase com resposta ao Imatinibe. O 53BP1 é um componente celular de resposta ao dano de DNA que se liga a p53 selvagem (não mutante). A oncogênese ocorre uma vez que os domínios espiralados de TP53BP1 podem mediar a homodimerização de PDGFRB e a ativação constitutiva de sua atividade de tirosina quinase; por outro lado, a resposta ao dano do DNA de TP53BP1 pode ser perturbada. Rearranjos gênicos envolvendo os genes PDGFRA e FGFRB estão associados a resposta ao inibidor de tirosina quinase. A elevação da vitamina B12 é um achado comum em mieloproliferações com eosinofilia devido ao aumento de produção de haptocorrinas, que se ligam a vitamina B12 sérica e em vários tecidos. Até onde é de nosso conhecimento na literatura só há um caso descrito de Neoplasia Mieloproliferativa com Eosinofilia relacionada a t(5;15)(q33;q22). **Conclusão:** O diagnóstico de Eosinofilia Primária é um desafio e muitas vezes não dispomos amplamente dos exames necessários para correta identificação. Através da citogenética convencional foi possível achar uma alteração genética recorrente que pode se beneficiar terapia alvo.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.426>

EFEITOS PROGNÓSTICOS DA UTILIZAÇÃO DOS INIBIDORES DA TIROSINA QUINASE NO TRATAMENTO DA LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

AA Silva^a, JC Barreto^a, MCA Wanderley^b, GJB Albertim^{a,c}

^a Associação Caruaruense de Ensino Superior e Técnico Centro Universitário Tabosa de Almeida (ASCES-UNITA), Caruaru, PE, Brasil

^b Faculdade de Medicina do Sertão, Arcoverde, PE, Brasil

^c Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE), Recife, PE, Brasil

Introdução/Objetivos: Fornecer subsídios para uma melhor compreensão dos efeitos prognósticos dos inibidores da tirosina quinase (ITOs) no tratamento da leucemia mieloide crônica (LMC), que é uma disfunção mieloproliferativa de origem clonal medular, ocasionada pela translocação recíproca entre os cromossomos 9 e 22 no qual ocorre a fusão dos genes BCR-ABL e formação de um cromossomo quimérico, o Filadélfia (Ph+). **Material e métodos:** Revisão sistemática de literatura que buscou avaliar o impacto do prognóstico dos ITQs no tratamento da LMC. A primeira etapa deste processo foi realizar buscas através dos bancos de dados do Science Direct e PubMed. Foram utilizadas as seguintes palavras-chave: (tyrosine kinase inhibitors) AND (treatment) AND (chronic myeloid leucemia). Não houve restrição quanto à língua da publicação. A pesquisa foi realizada no período de outubro de 2020. **Resultados:** Foram encontrados 648 artigos na base de dados Science Direct e 34 artigos na PubMed, totalizando 682 artigos após a remoção de duplicatas. Após o processo de triagem conforme metodologia detalhada previamente, o texto completo foi avaliado para 49. Com base em critérios de inclusão e exclusão definidos, 17 artigos distribuídos entre estudos clínicos e análise de banco de dados (totalizando 4.573 pacientes) atenderam a todos os critérios de buscas estabelecidos. Os estudos incluídos nessa revisão sistemática foram publicados entre 2015 e 2020, sendo onze multicêntricos (64%). Os artigos selecionados foram submetidos a um processo de pontuação que considerou parâmetros essenciais a interpretação dos resultados obtidos como acompanhamento mediano e tamanho da amostra. Dos quais apenas três artigos (16%) receberam pontuação seis, a máxima possível, e 41% (sete artigos) receberam pontuação cinco. **Discussões:** No que tange os ITQs, 64,7% dos estudos analisados utilizaram o mersilato de imatinibe, seguido do nilotinibe e dasatinibe. Nenhum artigo utilizou o bosutinibe, o que se demonstrou um fator limitante a pesquisa. A respeito do monitoramento da eficácia, os artigos com melhores resultados terapêuticos obtiveram valores elevados de resposta citogenética completa (CCyR) e reposta molecular profunda (MMR) que foram associadas a altas taxas de sobrevida global e livre de progressão da doença. Diante das observações constatadas, é inegável o sucesso terapêutico possibilitado pelos ITQs no melhor prognóstico dos pacientes com LMC. Observou-se que o mersilato de imatinibe, medicamento de primeira escolha para o tratamento da LMC, oferece uma boa resposta terapêutica, possuindo como fator limitante algumas mutações que o inviabiliza. Já o dasatinibe e o nilotinibe, oferecem uma ótima resposta terapêutica, possuindo apenas uma mutação que os restringe, podendo ser repensados como primeira opção terapêutica em alguns casos, visto os bons resultados evidenciados. Já o ponatinibe, embora único recurso disponível para a mutação T3151, deve ser prescrito com cautela, dado os possíveis efeitos colaterais em potencial. **Conclusões:** Concluiu-se através dessa revisão sistemática, que embora a LMC seja uma doença potencialmente fatal, com o advento da terapia dos ITQs, tornou-se eminentemente tratável para a maioria dos pacientes, com

prognóstico terapêutico bastante promissor. Entretanto, visando a maximização do plano terapêutico é indicado a prévia análise dos aspectos clínicos de cada paciente juntamente a indicação de cada ITQs na tomada de decisão.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.427>

LEUCEMIA AGUDA DE CÉLULAS DENDRÍTICAS PLASMOCITÓIDES BLÁSTICAS SECUNDÁRIA A POLICITEMIA VERA: RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA

DSC Filho, PB Martins, LQ Marques, JA Gomes, MDS Pastori, MCG Assis, FM Marques, JO Martins, KP Melilo, LLM Perobelli

Hospital de Transplantes Euryclides de Jesus Zerbini
- Hospital Brigadeiro, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A transformação de uma desordem mieloproliferativa crônica, como a Policitemia Vera (PV), em uma leucemia aguda é uma ocorrência rara e desafiadora. Neste relato, descrevemos o caso clínico de um paciente idoso diagnosticado com Leucemia Plasmocitóide Blástica (LPB), resultante da transformação de PV prévia. **Objetivo:** Relatar o caso clínico de um paciente idoso com diagnóstico de Leucemia Plasmocitóide Blástica, originada de uma prévia Policitemia Vera, no contexto de serviço público de saúde. **Relato de caso:** Paciente masculino, 84 anos, em seguimento clínico devido diagnóstico de policitemia vera, ao diagnóstico apresentava seguintes resultados laboratoriais: hemoglobina 21,8; leucócitos totais 16000, plaquetas 324000, cariótipo normal, presença de JAK2 positiva em homozigose, com biópsia de medula óssea hiper celular, com atipias de série eritróide e granulocítica, sem fibrose. Estava em acompanhamento regular para controlar os níveis de hemoglobina desde 2011 (em uso de sangria, hidroxiureia e AAS). Em fevereiro/23, apresentou piora clínica, com fadiga progressiva, anemia e tosse, sendo internado para investigação e tratamento infeccioso. Hemograma na ocasião: hemoglobina 7,8; leucócitos 28330 com 76% de blastos, plaquetas: 78000. Mielograma: 25% de blastos, imunofenotipagem da medula óssea revelou a presença de células anômalas, que não expressavam marcadores definidores das linhagens mieloide, linfóide B ou T. Essas células foram positivas para CD123, HLA-DR, CD4, CD56, CD304 e cyTCL-1, características típicas das células dendríticas plasmocitóides. Cariótipo: 45,XY,t(3;5)(p21;q31),ins(6;8)p21;q11.2q22,-9,add(16)(p13.3)[19]/46,XY[1]. Paciente foi a óbito devido à rápida progressão da doença e descompensação infecciosa em março/23, antes de iniciar tratamento específico. **Discussão:** A neoplasia de células dendríticas plasmocitóides blásticas é uma neoplasia hematológica rara, de comportamento agressivo, caracterizada por lesões cutâneas, envolvimento da medula óssea e disseminação leucêmica. Sua apresentação clínica é variável e os pacientes geralmente apresentam uma evolução agressiva da doença, com prognóstico desfavorável. A transformação de Policitemia Vera em Leucemia Plasmocitóide Blástica é extremamente rara e pouco documentada na literatura. Estudos sugerem que essa transformação ocorre em uma pequena

proporção de pacientes com PV, mas os mecanismos subjacentes ainda são pouco compreendidos. **Conclusão:** A transformação da PV em LPB é um evento raro e de prognóstico ruim. O tratamento curativo é um desafio, pois não existe consenso sobre qual protocolo é mais efetivo. Além disso, o paciente descrito possuía status performance ruim e descompensação clínica grave, o que limitava o uso de quimioterapia intensiva.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.428>

ROPEGINTERFERON ALFA-2B E SUA EFICÁCIA AOS EVENTOS TROMBÓTICOS NA POLICITEMIA VERA: UMA REVISÃO DE LITERATURA.

JA Ferreira^a, JYT Ono^b, GN Christiano^c, VS Furlani^d, AE Nitchai^e, GO Alves^f

^a Universidade Cidade de São Paulo (UNICID), São Paulo, SP, Brasil

^b Universidade Nove de Julho (UNINOVE), São Paulo, SP, Brasil

^c Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas), Campinas, SP, Brasil

^d Universidade Estadual do Centro-Oeste (UNICENTRO), Guarapuava, PR, Brasil

^e Universidade do Vale do Itajaí (Univali), Itajaí, SC, Brasil

^f Universidade Paulista (UNIP), São Paulo, SP, Brasil

Objetivos: Analisar as pesquisas mais recentes sobre a eficácia do tratamento com ropeginterferon alfa-2b (ROPEG) na Policitemia Vera (PV) para a prevenção de episódios trombóticos. **Material e métodos:** Revisão de literatura de natureza descritiva, através da busca nas bases de dados PUBMED, BVS e Google Acadêmico utilizando os descritores em inglês e português: “ropeginterferon alfa-2b”, “polycythemia vera” e “thrombosis”. Depois de passar pelos critérios de inclusão e exclusão, o estudo resultou em uma amostra total de quinze artigos selecionados: dois (2) PUBMED, um (1) BVS, doze (12) Google acadêmico. Os autores declaram não haver conflitos de interesse. **Resultados:** Estudos como o PROUD-PV e seu estudo de extensão, CONTINUATION-PV, realizados na Europa, demonstraram como resultados: o ROPEG foi eficaz na indução de respostas hematológicas; mas se mostrou não inferior à hidroxiureia (terapia padrão) em relação à resposta hematológica quando comparada em tempo menor que 12 meses. Quando analisada por maior tempo, sua resposta continuou a aumentar ao longo do tempo com respostas melhoradas em comparação com a hidroxiureia. Além disso, a progressão da doença e os principais eventos tromboembólicos foram avaliados ao longo de um período de exposição cumulativo, e a sobrevida livre desses eventos foi significativamente maior entre os pacientes tratados com ROPEG do que o grupo controle, a incidência foi de 0,2%-paciente-ano versus 1,0%-paciente-ano no braço de tratamento controle com terapia padrão. Em relação a flebotomia, o estudo Low-PV mostrou que a suplementação de flebotomia com ropeginterferon alfa-2b parece ser segura e eficaz na

manutenção constante dos valores de hematócrito no alvo e prevenção de eventos trombóticos em pacientes de baixo risco com policitemia vera. Outros ensaios clínicos demonstraram altas taxas de respostas hematológicas e moleculares, a depleção da carga de JAK2 V617F allele, que pode diminuir o risco de progressão para mielofibrose, e eventos trombóticos em pacientes tratados com a ROPEG. **Discussão:** A nova prolina-IFN- α PEGilada, gerada por meio de PEGilação seletiva de sítio, resulta em propriedades farmacocinéticas favoráveis, como o aumento da dose resposta, e um esquema de dosagem clínica conveniente. Ela inibe as células portadoras de JAK2 e outras mutações envolvidas em MPNs e em aberrações citogenéticas, confirmando o conceito de capacidade de modificação da doença. Nos estudos já realizados, obteve-se boas respostas hematológicas e moleculares altas e duráveis e sua boa tolerabilidade, uma boa qualidade de vida, conforme indicado por uma baixa carga de sintomas e necessidade de flebotomia, o potencial de influenciar o risco de mielofibrose e melhor sobrevida livre de eventos versus tratamento padrão. **Conclusão:** Esses novos resultados fornecem mais evidências para a possível capacidade modificadora do ropeginterferon alfa-2b na doença. Assim como realizado recentemente na China, são necessários estudos adicionais afim de comparar os resultados descritos na literatura em outros países, com a população brasileira, avaliando eficácia, segurança e utilidade clínica, gerando bases de dados valiosos que podem alterar o curso natural da PV no país, ao diminuir a progressão da doença e eventos tromboembólicos.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.429>

PREVALÊNCIA DOS TRANSCRITOS DE BCR-ABL1 E TESTES CORRELATOS NO DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA EM AMOSTRAS DE ROTINA DE UM LABORATÓRIO DE GRANDE PORTE

KT Igari, AA Gomes, PV Macedo, LGV Nova, PY Nishimura, CAD Santos, LMR Janini, DBD Santos

DB Diagnósticos, São Paulo, SP, Brasil

Objetivos: Identificar e relatar a prevalência dos transcritos BCR-ABL1 e testes correlatos em Leucemia Mieloide Crônica para demonstrar a sua importância na decisão diagnóstica. **Material e métodos:** O estudo realizou um levantamento das amostras coletadas em diversas regiões do país no período de 01 de junho de 2022 a 30 de junho de 2023, totalizando 497 amostras. A detecção foi realizada através de PCR Qualitativa com a distinção dos transcritos p210 (b2a2, b3a2, b3a3, b2a3) e p190 (e1a2, e1a3). **Discussão:** O gene de fusão BCR-ABL1 produz uma proteína com alta atividade tirosina kinase que desempenha um papel fundamental no desenvolvimento de Leucemia Mieloide Crônica (LMC) podendo ser encontrada também em casos de Leucemia Linfóide Aguda (LLA), a especificação e determinação da hipótese diagnóstica dependerá da conduta médica avaliando a conexão entre os testes correlatos e a clínica do paciente. Dos 497 pacientes analisados, 99 apresentaram resultado detectado. A

prevalência com relação a cada região do país distribui-se da seguinte forma: Norte 13 pacientes (13,13%), Nordeste 22 pacientes (22,22%), Sudeste 36 pacientes (36,37%), Centro-oeste 10 pacientes (10,10%) e Sul 18 pacientes (18,18%). Da totalidade 43 são do sexo masculino representando (43,44%) e 56 do sexo feminino representando (56,56%), as faixas etárias obtidas foram: jovens até 19 anos, 2 (2,02%); adultos entre 20-59 anos, 64 (64,65%); >60 anos, 33 (33,33%). Com relação aos tipos de transcritos, a prevalência obtida foi: b3a2 (e14a2) 52 pacientes (52,53%), b2a2 (e13a2) 38 pacientes (38,38%), b3a2/b2a2 4 pacientes (4,04%), e1a2 4 pacientes (4,04%), e1a3 1 paciente (1,01%), inicialmente acreditava-se que os tipos de transcritos não tinham correlação com a clínica do paciente, pois, a proteína produzida apresenta o mesmo tamanho p210kDa ou p190kDa conforme seu transcrito. Estudos indicam que durante o tratamento com Mesilato de Imatinibe certos transcritos podem apresentar maior sensibilidade ao medicamento e por conseguinte um melhor prognóstico, confirmando a importância de sua determinação na decisão diagnóstica. **Conclusão:** Neste estudo constatou-se a importância da avaliação dos exames correlatos devido à alta especificidade dos métodos moleculares que não permitem a análise de alterações concomitantes encontradas no cariótipo por exemplo, um dos pacientes avaliado neste trabalho apresentou um cariótipo com t(9;22) variante, laudado como: 46,XX,t(5;9;22;7)(q11.2;q34;q11.2;p22)[20] - Cariótipo com a presença do cromossomo Philadelphia variante, resultante da braço curto do cromossomo 7 nas vinte metáfases analisadas, e com teste BCR-ABL1 qualitativo p210 detectado para o transcrito b3a2. Outros testes correlatos constatados foram: o teste quantitativo para a isoforma p210 onde 3 pacientes apresentaram valor de relação BCR-ABL/ABL superior a 10% correspondendo ao resultado detectado do BCR-ABL1 qualitativo; 8 resultados da mutação para JAK2 não detectado e 8 cariótipos com detecção da t(9;22) também correspondendo ao resultado detectado do BCR-ABL1. A apresentação destes resultados correlatos auxiliam na elucidação diagnóstica quanto a confirmação ou exclusão da doença.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.430>

ENHANCING MEDICAL EDUCATION IN HEMATOLOGY: COMPLEX CLINICAL CASE SIMULATOR WITH DECISION TREE

KAM Martins, FHB Souza, LP Campos,
EOO Menino, JVP Guimarães, MFG Fernandes,
AS Soares, LO Rocha, SS Leal, RC Santiago

HealthLAB, Centro Universitário de Belo Horizonte
(UniBH), Belo Horizonte, Brazil

Objectives: In order to provide better training and knowledge to healthcare professionals without causing tangible harm to human subjects, the use of a virtual simulator proves to be efficient in digitally illustrating real-life scenarios. This work aims to present the implementation of a clinical case simulator in hematology, with a focus on a specific case of Chronic Myeloid Leukemia (CML). The simulator aims to offer medical students and hematology residents a detailed and realistic

experience in diagnosing CML, encompassing the steps of clinical evaluation, laboratory examination analysis, and result interpretation, with the intention of enhancing their competencies in managing this complex pathology. **Methods:** A lighter and faster-processing clinical case simulator was developed through bibliographic reviews. The decision tree was selected as a decisive tool for clinical case simulation, as it represents an action and its possible implications, allowing for various outcomes. The simulated clinical case is that of a 55-year-old male patient with no prior comorbidities, presenting with progressive fatigue, unintentional weight loss, night sweats, and upper left quadrant abdominal discomfort. During the anamnesis, the physician discovers a history of recurrent infections without apparent cause. **Results:** The simulator was successfully developed to simulate the clinical case with precision, and the implementation of a decision tree provides a simulated environment with greater realism, offering the possibility of unfavorable outcomes based on user decisions. The capability of the prototype to be updated at any time according to each country's protocols or specific clinical cases requested by the user is a significant advantage for medical simulation. **Discussion:** The simulation encompassed the steps of clinical evaluation, laboratory examination analysis, and result interpretation. During the clinical evaluation, the patient exhibited cutaneous-mucosal pallor and a palpable spleen enlargement. The history of recurrent infections raised suspicions of a hematological disorder. The user also investigated the presence of other symptoms such as fever, night sweats, and weight loss, suggestive of a possible hematological neoplasm. The hemogram revealed significant leukocytosis with a predominance of immature granulocytes. Analysis of myeloid cells suggested CML, which was confirmed through a myelogram showing granulocytic hyperplasia. Cytogenetic testing identified the Philadelphia chromosome, solidifying the diagnosis of CML. **Conclusion:** Simulation in the clinical setting, in conjunction with fast-processing, editable, and up-to-date decision tree-based simulators, is an increasingly valued learning strategy in medical schools and post-graduate education. This approach will significantly impact medical education, fostering clinical reasoning and decision-making based on the latest updates.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.431>

FREQUÊNCIA DE MUTAÇÕES ENCONTRADAS NO NEOGENE BCR::ABL1 EM PACIENTES BRASILEIROS, DIAGNOSTICADOS COM LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA

LC Loyola, DS Pereira, BR Luiz, CC Martino,
KFC Martho, ACN Barbosa, KT Ghisi, EF Souza,
ADSB Perazzio, ML Chauffaille

Grupo Fleury, Departamento Métodos Moleculares e
Assessoria Médica em Hematologia, São Paulo, SP,
Brasil

A leucemia mieloide crônica (LMC) é doença mieloproliferativa caracterizada pela translocação recíproca entre os cromossomos 9 e 22, que resulta no oncogene BCR::ABL1. Esse

neogene codifica a proteína quinase de tirosina de forma exacerbada, o que estimula a proliferação celular e proporciona resistência à morte celular. O tratamento é a prescrição de um inibidor da quinase de tirosina. Entretanto, a despeito da terapia, alguns pacientes avançam para a fase blástica da doença por apresentarem resistência à medicação. A presença de uma ou mais mutações no domínio quinase do BCR::ABL1 pode ser uma dos responsáveis por tal resistência. A fim de identificar a frequência e os tipos de mutações encontradas no BCR::ABL1, foi realizado um estudo retrospectivo, entre abril de 2010 e maio de 2023, no Grupo Fleury, em pacientes brasileiros, diagnosticados com LMC, que apresentavam perfil de resistência ao tratamento e que se submeteram à pesquisa de mutação. Foi utilizada a técnica de transcrição reversa com posterior reação em cadeia da polimerase (RT-PCR), com análise de produtos de PCR e sequenciamento, pelo método Sanger. Foram encontrados 92 casos com mutação na região BCR::ABL1, sendo 66,3% do gênero masculino, média de idade de 50 anos; e 33,7% do gênero feminino, média de idade de 47 anos. Foram encontradas as seguintes mutações e respectivas frequências: T315I (23,9%); F317L (8,7%); E255K (5,4%); E255V (5,4%); F359V (3,3%); E355G (3,3%); G250E (2,2%); M244V (2,2%); Y253H (2,2%). 21 diferentes pacientes apresentaram as mutações: L248V, L384M, K454E, M351T, A350T, N331D, D276G, E453G, F311I, F359C, E281K, H396R, K356A, L91F, M458T, S265G, T272I, T267A, W423R, V379I e Y93C, de forma individual, cada mutação representando 1,1%. Oito pacientes (cada um representando 1,1%) apresentaram mais de uma mutação: E255K+F317L+M351T, K247R+L248V+E255K, T315I+L248V, Y253H+F317L, A380G+L384P, E255V+F317L, M351T+H129R e F359V+R473Q. 2,2% apresentaram a mutação K275_E276ins. E 9 casos (cada um representando 1,1%) apresentaram as seguintes mutações: Deleção do éxon 7 no gene ABL1; A269T+N414_I418del; M244V e deleção parcial do éxon 7; F317I e deleção do éxon 7; T315I e deleção do éxon 7; A474_C475ins; D363fs; V304Rfs; Y353_K357del. As mutações E355G, M244V, Y253H, L248V, L384M, E453G, H396R, T267A, V379I, M244V + deleção parcial do éxon 7 e V304Rfs estão relacionadas com a resistência ao Imatinibe. As mutações T315I, E255K, F359V, G250E, M351T, D276G, T315I+L248V e T315I + deleção do éxon 7 não são responsivas a Imatinibe e Dasatinibe. E as mutações E255V e F359C estão associadas à resistência à Imatinibe e Nilotinibe. Adicionalmente, as variantes F317L, K454E, A350T, N331D, F311I, E281K, K356A, L91F, M458T, S265G, T272I, W423R, Y93C, E255K+F317L+M351T, K247R+L248V+E255K, E253H+F317L, A380G+L384P, E255V+F317L, M351T+H129R, F359V+R473Q, K275_E276insQ, deleção do éxon 7 no gene ABL1, A269T+N414_I418del, F317I + deleção do éxon 7, A474_C475ins, D363fs e Y353_K357del atualmente possuem significado incerto. No momento estamos com outras investigações com foco na conduta terapêutica para aqueles que apresentem resistência a medicamentos inibidores de quinase de tirosina de primeira, segunda, terceira ou quarta geração.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.432>

MIELOFIBROSE PRIMÁRIA: A PROGRESSÃO DE UMA DOENÇA DE BASE OU UM DISTÚRPIO REALMENTE PRIMÁRIO?

GFF Maselli, MSP Pimenta, EC Cunha, VC Campello, JG Musacchio

Instituto de Educação Médica (IDOMED), Faculdade de Medicina, Universidade Estácio de Sá (UNESA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

A mielofibrose primária (MFP) é uma neoplasia mieloproliferativa originada a partir de uma célula tronco multipotente/pluripotente, apresenta cromossomo Philadelphia negativo e, em 50% dos casos, mutação JAK2V617F. Dentre as neoplasias proliferativas da medula é a que apresenta maior gravidade, sendo caracterizada por uma proliferação predominantemente megacariocítica e granulocítica na medula óssea, estando associada a uma deposição reativa de tecido conectivo fibroso e à hematopoiese extramedular. Geralmente, afeta indivíduos com idade mais avançada, mas também pode ser encontrada em indivíduos jovens. No entanto, por vezes, é difícil estimar realmente a incidência da mielofibrose primária, já que parte dos dados coletados para essa estimativa podem ser confundidos com casos de mielofibrose secundária. Dito isso, o conhecimento acerca da origem ou fatores desencadeantes dessa patologia ainda é escasso. Dessa forma, esse trabalho tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica, a fim de analisar a patologia da mielofibrose e buscar compreender se ela realmente possui uma incidência primária ou se pode advir de uma doença base anterior, como trombocitemia essencial ou policitemia vera. Foi realizada uma revisão da literatura baseada em evidências científicas, com o objetivo de avaliar e atualizar as informações relacionadas à mielofibrose primária e às doenças mieloproliferativas de modo geral. As seguintes bases de dados foram utilizadas: Scientific Electronic Library Online (SciELO), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) and Latin American and Caribbean Literature on Health Sciences Information (LILACS); sendo as palavras pesquisadas: mielofibrose, doenças mieloproliferativas, marcadores genéticos da mielofibrose, classificação de mielofibrose primária. A revisão consistiu de artigos de 2010 até 2023, incluindo artigos na língua inglesa, portuguesa e espanhola. Os critérios de exclusão abordaram artigos anteriores à data estabelecida e relatos de casos. A literatura aborda a mielofibrose primária e a mielofibrose decorrente de outras patologias como entidades distintas, porém podemos considerar controverso o critério da OMS, já que esse considera uma fase pré-fibrótica da doença, o que implicaria em uma “mielofibrose primária sem fibrose”, provando-se contraditório. Além disso, esta fase é muitas vezes confundida com a trombocitemia essencial, e ambas possuem CALR e MPL como principais marcadores, além da JAK2. Neste caso, tanto a mielofibrose primária quanto a mielofibrose secundária pós trombocitemia essencial seriam uma entidade só. Em contraste, há autores que defendem que a fibrose é secundária mesmo na MFP, e que por isso sua nomenclatura deveria ser alterada. Há

discordâncias na literatura apesar de haver critérios para classificação da MFP. É importante compreender melhor a distinção e progressão da doença, para que, cada vez mais, tratamentos eficazes possam ser estabelecidos com a identificação mais precoce e possibilidades de melhores prognósticos.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.433>

AVALIAÇÃO DA ADESÃO AO TRATAMENTO DE PACIENTES COM LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA

MV Pacheco^a, EG Prado^a, LBG Barbosa^a,
MM Rayol^a, JR Assis^a, AFC Vecina^a,
MA Gonçalves^a, JA Rena^a, EAD Santos^b,
MG Cliquet^a

^a Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde,
Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-
SP), São Paulo, SP, Brasil

^b Conjunto Hospitalar de Sorocaba (SES/SECONCI),
Sorocaba, SP, Brasil

Introdução: A leucemia mieloide crônica (LMC) é uma neoplasia hematológica caracterizada pela presença do cromossomo Philadelphia e o gene equivalente BCR-ABL. A incidência dessa patologia é de um a dois casos para cada 100 mil habitantes/ano, representando aproximadamente 15% das leucemias. Para o tratamento de primeira linha é utilizado o mesilato de imatinibe. Apesar da eficiência da medicação, a adesão dos pacientes ao tratamento é um fator limitante. Os fatores responsáveis pela não adesão podem ser intencionais e não intencionais. **Objetivos:** Avaliar a adesão ao tratamento, dados demográficos e laboratoriais de pacientes com Leucemia Mieloide Crônica. **Material e métodos:** Foi feita uma análise de 117 pacientes com Leucemia Mieloide Crônica que realizam tratamento em nosso serviço. A partir dos prontuários, obtivemos as informações: gênero, idade, idade ao diagnóstico, tratamento atual e anteriores. Também foi aplicado a 91 desses pacientes um questionário, buscando complementar as informações e obter dados sobre a adesão ao tratamento. **Resultados:** No presente estudo foi observado não adesão ao tratamento em 74,78% dos casos entrevistados. O principal motivo esteve relacionado ao sistema de saúde, devido à falta de disponibilidade da medicação (83,82% das interrupções). Apesar da alta taxa de não adesão, a grande maioria dos pacientes está satisfeita com os fatores relacionados ao médico, são eles: informações dadas sobre a doença (76,92% dos entrevistados estão muito satisfeitos) e acessibilidade (85,69% consideram o seu médico acessível). A análise desses fatores permitiu concluir que em nossa casuística, a falta de informação não é um fator de grande impacto na ausência da adesão, apenas um paciente deixou de tomar a medicação possivelmente por esse motivo. Por fim, o alto percentual de não adesão pode estar atrelado ao fato de que apenas 26,37% dos pacientes utilizam algum método para lembrar de tomar a medicação, enquanto os outros 73,62% não usa nenhuma ferramenta, aumentando as chances de esquecimento. **Discussão:** Quanto às características demográficas, foi possível observar uma ligeira prevalência

do sexo feminino (54,30%), quando comparado ao percentual de homens (44,30%), diferindo do que é esperado na literatura. Em contrapartida, as principais faixas etárias acometidas e a mediana de idade esteve de acordo com o esperado em geral. Nos hemogramas analisados, a anemia, leucocitose e plaquetose foram prevalentes assim como em outros estudos. A realização de entrevistas evidenciou que a indisponibilidade dos inibidores de tirosina-quinase é recorrente no Conjunto Hospitalar de Sorocaba (CHS). O estudo mostrou, com os 74,72% de não aderentes, que a adesão ao tratamento é um problema grave e importante no tratamento da LMC, assim como visto na literatura. **Conclusão:** O estudo mostra que há uma falha importante de adesão no tratamento da LMC, em decorrência da falta do medicamento. Essa falta provavelmente mascara outros motivos para não adesão. Esse grande percentual de não aderentes pode estar relacionado com o uso de terapia oral, eventos adversos e ausência da medicação no sistema de saúde público.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.434>

BCR-ABL EXON 7 DELETION IN CHRONIC MYELOID LEUKEMIA: CHALLENGES IN POINT MUTATIONS ANALYSIS

JB Costa^a, L Farias^a, D Schaffel^a, B Sabioni^{a,b},
GT Stelzer^{a,c}, IR Zalcborg^a, LM Gutiyama^a

^a Laboratório de Biologia Molecular, Divisão de
Laboratórios Especializados (DILABESP), Instituto
Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, Brazil

^b Departamento de Hematologia, Hospital
Universitário Clementino Fraga Filho (HUCCF),
Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de
Janeiro, Brazil

^c Departamento de Neurobiologia, Universidade
Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro,
Brazil

Objective: Chronic Myeloid Leukemia (CML) is a disease that falls under the category of myeloproliferative neoplasms. CML is identified by the presence of the Philadelphia (Ph) chromosome, which results from a translocation between chromosomes 9q34 and 22q11. This translocation gives rise to BCR-ABL fusion gene, which encodes the BCR-ABL chimeric protein, a non-receptor tyrosine kinase constitutively active, disrupting downstream cellular pathways and establishing CML. At present there are six tyrosine kinase inhibitors (TKIs) approved as therapy for CML in Brazil: imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib ponatinib and asciminib. In general, about 20 to 30% of patients will not obtain or keep with the expected responses to TKIs. The major cause of treatment failure is the rise of resistant clones with point mutations in kinase domain (KD) of BCR-ABL. These mutations usually disturbs the competitive inhibition at ATP-binding site of BCR-ABL1 oncoprotein. Up today over 50 point mutations have been listed in the literature and the identification of these mutations is essential to guide new treatment options. For example, the mutations A344P, P465S, and G671R are related to resistance to asciminib and T315I is related to resistance to all

TKI except ponatinib and asciminib, however, when TKIs are not available, the patient is referred to hematopoietic stem cell transplantation. Even today, the gold standard technique used to identify mutations in KD of BCR-ABL is still Sanger sequencing technique. This assay detects not only point mutations related to resistance to TKIs, but also alternative splicing variants such as the deletion of exon 7 (Δ exon7), analyzed in this study, and the insertion of 35 base pairs between exons 8 and 9. The Δ exon7 presents a potential challenge in the analysis and detection of point mutations that occur between aminoacids 360 to 505, which might be related to resistance, such as the P465S mutation. Our aim is to propose a new workflow to eliminate the impairment of Δ exon7 in BCR-ABL point mutation analysis. **Materials and methods:** We employed PCR followed by fragment analysis to detect patients with Δ exon7 of BCR-ABL. Subsequently, we performed Sanger sequencing using primers specifically designed to analyze the entire KD region in patients with and without the Δ exon7 in the laboratory's diagnostic routine. **Results:** We presented a new workflow designed to identify samples with Δ exon7 in BCR-ABL gene and eliminate the interference of this variant in sequencing analysis of KD point mutations to effectively provide a complete analysis of point mutations associated with resistance to TKIs. **Discussion and conclusion:** Although the presence of Δ exon7 in the BCR-ABL gene is probably not related with resistance to TKIs, this deletion can be found in around 30% of patients and may mislead the analysis of Sanger sequencing, which is used to detect the presence of point mutations in BCR-ABL gene. In some cases, the analysis of sequences between amino acids 360 to 505 is impaired due to a double sequence in this region corresponding to the region after exon 6 of ABL gene. Some relevant point mutations are described in that region, especially now with the use of inhibitors targeted to myristoyl pocket and as compound mutation. Therefore, the analysis of that region is important to be reported in cases of resistance to TKI.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.435>

ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE INDUZIDA PELO USO DE IMATINIBE EM PACIENTE COM LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA: RELATO DE CASO

PVHD Santos, ILS Pinto, E Pena, LB Lucena, LR Borges, MIG Migueis, MC Pedro, COC Vieira, JA Martins, SH Nunes

Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: A leucemia mieloide crônica (LMC) é uma neoplasia mieloproliferativa clonal e representa 15 a 20% dos casos de leucemia no adulto com incidência de 1 a 2 casos por 100.000 pessoas. É reconhecida pela presença do cromossomo Philadelphia (translocação recíproca de 9 e 22) em cerca de 95% dos casos, gerando um gene de fusão, BCR-ABL, que

promove aumento da atividade da enzima tirosina kinase levando a proliferação de granulócitos maduros e em maturação. Atualmente os Inibidores de Tirosina Kinase (TKI) são as drogas de primeira escolha para tratamento da LMC. O objetivo deste estudo é relatar um caso de anemia hemolítica autoimune ocasionada pelo uso de Imatinibe em paciente portador de LMC. **Caso clínico:** Paciente do sexo feminino, atualmente com 56 anos, com diagnóstico de LMC desde 2007, com início do tratamento em abril desde mesmo ano com Imatinibe 400 mg/dia, atingindo Resposta Molecular Maior. Em fevereiro de 2018 apresentou exames laboratoriais sugestivos de anemia hemolítica autoimune (AHAI) (hemoglobina de 7,6 g/dL, reticulocitose relativa 4,50 %, aumento de LDH 2x o valor de referência e coombs positivo), sem causa definida após investigação. Suspensão Imatinibe e iniciado tratamento de AHAi com prednisona 1 mg/kg, com suspensão em 3 meses após resolução dos marcadores de hemólise, com retorno subsequente do Imatinibe. Apresentou o mesmo evento em maio de 2019, tratado novamente com prednisona 1 mg/kg, porém sem suspensão do TKI, com melhora laboratorial. Em setembro de 2020, teve nova queda da hemoglobina compatível com novo quadro de AHAi. Devido à suspeita de o Imatinibe ser o agente causador, optou-se pela suspensão da medicação e pela reintrodução do tratamento de AHAi com prednisona 1 mg/kg. Apresentou melhora da anemia e dos marcadores de hemólise, sendo trocado TKI para Nilotinibe 800 mg/dia, com o qual alcançou resposta molecular RM 4,0 e não apresentou novos eventos de AHAi. **Discussão:** O Imatinibe foi o primeiro TKI a ser aprovado pela Food and Drugs Administration (FDA) com segurança e eficácia apresentando efeitos colaterais leves relatados, como citopenias, hepatotoxicidade, edemas, sintomas gastrointestinais, insuficiência cardíaca, diminuição da densidade mineral óssea, dentre outros, com raros relatos de efeitos adversos relacionados à anemia hemolítica autoimune. A anemia hemolítica autoimune induzida por drogas é um evento raro, com incidência de 1 a 3 casos por 100.000 indivíduos, causada quando uma determinada droga induz aumento da produção de autoanticorpos que se direcionam contra antígenos da membrana dos eritrócitos reduzindo seu tempo de vida. Sua resposta pode ser aguda, após pouco tempo da exposição, levando a eventos mais graves, ou podem levar dias a semanas após contato com a droga. O principal tratamento da AHAi induzida por drogas é a suspensão do uso do agente causador. AHAi pelo Imatinibe é apresentado em bula como evento raro, sendo pouco descrito em literatura. Hamamyh & Yassin relataram em 2020, através de uma pesquisa, 54 pacientes portadores de LMC e que cursaram ao longo da doença com AHAi. Desse, apenas 6 pacientes foram associados a drogas e 2 após uso de Imatinibe. Mais 2 casos de AHAi em associação com LMC foram relatados após 2018 no banco de dados Pubmed porém não relacionados a terapia. **Conclusão:** O presente estudo apresenta um caso raro de AHAi como efeito adverso pelo uso de Imatinibe com bom desfecho após sua suspensão.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.436>

COMPARAÇÃO DOS ÍNDICES DE CITOTOXICIDADE E MORTE CELULAR ENTRE CÉLULAS K-562 E LINFÓCITOS NORMAIS APÓS O TRATAMENTO COM INIBIDOR MULTI-ALVOS TKI-258

IS Carvalho, GCN Ferreira, SCSV Tanaka, H Morae-Souza, FB Vito, ACDM Carneiro

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

Introdução/Objetivo: Atualmente, o emprego de inibidores de receptores tirosina quinase (TKIs) alvo-específicos, que atuam regulando a hiperproliferação das células hematopoéticas, constitui a primeira opção terapêutica da Leucemia Mieloide Crônica (LMC). O TKI-258 é um inibidor multi-alvos em fase de estudos que apresenta potencial para tratamento neoplasias tanto sólidas quanto hematológicas. O objetivo deste estudo é avaliar os índices de citotoxicidade (IC50) do inibidor TKI-258 em células K562 e em linfócitos normais, e comparar os índices de morte celular entre os grupos analisados. **Materiais e métodos:** Foram utilizadas células da linhagem K-562 de LMC, bem como células mononucleares de sangue periférico (PBMC) separadas por meio de centrifugação em gradiente de concentração por Ficoll-Paque™. As células foram mantidas em incubadora úmida a 37° em meio RPMI-1640 contendo: 10% de soro fetal bovino, penicilina e estreptomicina 100UI/mL. Foram semeadas 1×10^5 células tumorais e PBMCs por poço, controle e tratadas com TKI-258 nas seguintes concentrações: 0,5 μ M, 1 μ M, 2 μ M, 5 μ M por 24 horas. O índice de citotoxicidade (IC50) foi determinado por citometria de fluxo por meio da marcação com o 7-amino-actinomycin D (7AAD), marcador de morte celular. O programa GraphPad Prism 9.0.0 foi utilizado para as análises estatísticas. Para o cálculo do IC50 foi feito o teste de regressão não linear, e a comparação entre os índices de morte celular foi feita por meio do teste Mann Whitney sendo considerado estatisticamente significativo quando $p < 0,05$. **Resultados:** O IC50 do TKI-258 em células K-562 foi de 2,040 ($R = 0,9143$), enquanto em células PBMC esse valor foi de 2,592 ($R = 0,9642$). Quando comparados os valores da morte celular, não foram vistas diferenças estatísticas entre os grupos analisados ($p = 0,095$). **Discussão:** O desenvolvimento de resistência medicamentosa e falhas terapêuticas, no tratamento da LMC, representam um grande problema no tratamento da doença. A substituição de inibidores alvo-específicos por inibidores multi-alvos tem sido apontada como uma mudança promissora no tratamento de diversas neoplasias. Embora alguns estudos já tenham relatado a indução de morte celular em células K-562 após o tratamento com TKI-258, esse estudo demonstrou um índice de citotoxicidade e de morte celular semelhante em células neoplásicas e PBMCs. **Conclusão:** O estudo demonstrou que o TKI-258 tem ação significativa na indução de morte celular de células K562 de LMC, apresentando IC50 maior para as células neoplásicas que para linfócitos típicos, embora a diferença tenha sido mínima. Quando comparados os índices de morte celular não houve diferença significativa entre as células tumorais e PBMCs. Desse modo, novos ensaios de citotoxicidade para ambas as células devem ser realizados com diferentes concentrações do multi-inibidor TKI-258 para verificar

definitivamente a viabilidade da droga para o tratamento desta neoplasia.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.437>

LEUCEMIA CUTIS ALEUCÊMICA: RELATO DE CASO

GG Rodrigues, TC Bortolheiro, JS Almeida, SC Fortier, FGL Nunes, F Malagutti, GE Kobashikawa, MEP Antonioli, LOVD Reis, ACKVD Nascimento

Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (ISCMSp), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: Leucemia cutis (LC) é uma doença rara e de prognóstico desfavorável. Ocorre mais frequentemente em Leucemia Mieloide Aguda, mas pode estar associada também com leucemia mieloide crônica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crônica e síndromes mielodisplásicas. A infiltração cutânea pode preceder o envolvimento da medula óssea, sendo denominada de Leucemia Cutis Aleucêmica (LCA). Apresenta-se na pele como pápulas, placas ou nódulos, iniciando-se pelas extremidades para depois acometer dorso, tronco e face. O diagnóstico é estabelecido por biópsia da lesão cutânea e afastando acometimento medular. **Relato de caso:** Paciente, 43 anos, negra, sexo feminino, com lesões nodulares e placas eritematosas disseminadas de início há 6 meses, indolores, sem prurido. Ao exame físico, apresentava-se com dermatose disseminada, caracterizada por nódulos normocrômicos, indolores, móveis e fibroelásticos, de aproximadamente 1,5cm de diâmetro, além de dermatose localizada em face com placas eritematosas infiltradas. Biópsia de pele evidenciou infiltrado por neoplasia de pequenas células. Na imunohistoquímica, foram positivas para: CD4, CD56. Negativas para CD34, MPO, CD3, CD20, CD79a, TdT, CD7, cKIT, com Ki-67 de 80%. Os possíveis diagnósticos foram neoplasia de Células Blásticas Plasmocitóides dendríticas (NCBPD) ou Linfoma extranodal T/NK tipo nasal da pele. Biópsia de medula óssea, mielograma e imunofenotipagem sem evidência de doença. Como era sugestivo de NCBPD, foi iniciado o tratamento com o protocolo Asp-Met-Dex. Após o primeiro ciclo houve grande melhora do quadro cutâneo, mas, após o terceiro ciclo, a paciente apresentou lesão isolada em dorso. Realizada nova biópsia de pele que mostrava o mesmo infiltrado. Na imunohistoquímica, a única diferença foi a perda do marcador CD56. Feita revisão do todo material. Foi excluído o diagnóstico de NCBPD devido ao CD123, negativo e lisozima positiva. O diagnóstico de Linfoma de células T/NK foi excluído devido ao EBV negativo associado a ausência de marcadores T e NK. Com isso, levantou-se a hipótese de sarcoma mieloide pela positividade CD4 e lisozima. Nesse contexto, concluímos tratar-se de Leucemia Cutis Aleucêmica, visto que a medula não estava infiltrada. Iniciou-se protocolo HAM como indução, seguido de duas consolidações com citarabina 1,5 g/m² de 12/12 hs, total de 6 doses. Foi programado transplante alogênico de medula óssea com doador irmão HLA idêntico. Nesse ínterim, a paciente apresentou novas lesões disseminadas pelo corpo, caracterizando recidiva. Feita

reindução com protocolo MEC, desaparecimento das lesões. Chegou a ser encaminhada para o transplante mas evoluiu subitamente com 256.800 leucócitos/mm³, com 98% de blastos. Mielograma e imunofenotipagem confirmou leucemia mieloide aguda com diferenciação monoblástica. Evoluiu rapidamente a óbito por complicações da leucemia. **Discussão:** A Leucemia Cutis Aleucêmica é uma condição rara com diagnóstico desafiador, principalmente pela falta de acometimento da medula óssea e do sangue periférico no início. O prognóstico é sombrio. O caso demonstra a dificuldade em estabelecer um diagnóstico, que depende da correlação do quadro clínico com os achados histopatológicos. Pacientes lesões cutâneas suspeitas devem ser avaliadas com biópsia com imunohistoquímica para que o diagnosticar, e assim evitar atrasos no tratamento, o que pode comprometer ainda mais o prognóstico. No nosso caso, observamos a evolução agressiva da doença, uma vez que a paciente respondia as linhas terapêuticas, mas apresentou recidiva antes que pudesse ser submetida a transplante. **Conclusão:** Trata-se de caso raro de Leucemia Cutis Aleucêmica, cujo diagnóstico é difícil de ser estabelecido e evolução é desfavorável apesar do tratamento quimioterápico. O transplante de medula deve ser considerado o mais rápido possível.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.438>

TROMBOCITEMIA ESSENCIAL COM PRESENÇA DE REARRANJO BCR-ABL - RELATO DE CASO

CS Aurabi, MCG Assis, VL Aldred, LLM Perobelli

Hospital de Transplantes Euryclides de Jesus Zerbini
- Hospital Brigadeiro, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: De acordo com a Organização Mundial de Saúde, a Trombocitemia Essencial (TE) é uma neoplasia mieloproliferativa crônica (NMPC) que envolve a linhagem megacariocítica e é caracterizada por hemograma com plaquetose sustentada e medula óssea com proliferação de megacariócitos maduros, com predominância de formas grandes a gigantes, citoplasma abundante e núcleos hiperlobados. Entre os critérios diagnósticos está a ausência do gene de fusão BCR-ABL. **Relato de caso:** Paciente do sexo feminino, 19 anos, hígida, com plaquetas de 1.927.000/mm³ em hemograma de maio de 2022, sem alterações de série vermelha e série branca. Assintomática, sem antecedentes de eventos trombóticos ou sangramentos e exame físico sem alterações. Realizada avaliação de medula óssea, com mielograma hiper celular às custas das três séries, com série megacariocítica apresentando megacariócitos hiperlobulados e demais séries sem alterações citomorfológicas. Cariótipo de medula óssea normal. Pesquisa de biologia molecular evidenciou JAK2, CALR e MPL negativas e BCR-ABL p210 qualitativo positivo. Solicitado BCR-ABL quantitativo, com valor de 0,0047%. Até então paciente estava em citorredução com hidroxiureia, e em novembro de 2022 apresentava plaquetas de 728.000/mm³. Devido ao resultado do BCR-ABL, mesmo com ausência de cromossomo Ph no cariótipo, foi dado diagnóstico de Leucemia Mieloide Crônica (LMC) e iniciado tratamento com Imatinibe. Em fevereiro de 2023 paciente chega ao nosso serviço

em uso de Imatinibe há 3 meses. Mantinha-se assintomática e sem alterações em exame físico. Hemograma realizado no período evidenciou plaquetas de 1.273.000/mm³. Foi solicitado BCR-ABL com 3 meses de tratamento, com resultado de 0,0034%, sem alteração em relação ao exame basal. Devido à apresentação atípica, alterações citomorfológicas apenas de série megacariocítica, ausência de cromossomo Ph e piora da plaquetose com uso de ITK, foi aventada a hipótese de não se tratar de LMC, mas sim outra NMPC, possivelmente TE. Solicitamos nova avaliação medular, dessa vez com biópsia, que evidenciou normocelularidade geral, com hiper celularidade de série megacariocítica, além de presença de atipias (elementos grandes, agrupados, hiperlobados e com formas bizarras). Pannel NGS para neoplasias mieloides não evidenciou mutações nos diversos genes analisados. Dessa maneira, foi suspenso o Imatinibe. Atualmente paciente classificada com TE muito baixo risco. **Discussão:** Alguns casos de LMC se apresentam inicialmente com plaquetose sem leucocitose, podendo mimetizar TE. No entanto, as características morfológicas, citogenéticas e a piora laboratorial ao tratamento com ITK nos fizeram pensar que o caso relatado se tratasse de TE com o achado atípico do gene de fusão BCR-ABL. Muito raramente casos de TE podem adquirir um rearranjo BCR-ABL, no entanto o significado clínico desse achado é incerto. Um estudo avaliou a presença de transcritos de BCR-ABL em pacientes com TE Ph-negativo e encontrou o gene de fusão em 48% dos casos, não tendo encontrado diferenças clínicas significativas entre os dois grupos, sugerindo por fim que o status do BCR-ABL seja monitorado continuamente para se melhor compreender a natureza e importância dessa alteração. A paciente aqui descrita seguirá o acompanhamento com BCR-ABL p210 quantitativo periodicamente para avaliar se haverá aumento do marcador e se isso terá impacto no curso da doença.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.439>

LEUCEMIA EOSINOFÍLICA CRÔNICA COM ACOMETIMENTO ÓSSEO: UM RELATO DE CASO

ICR Diogo^a, JVFA Cordeiro^a, GJ Almeida^a,
VL Abreu^a, FOC Souza^a, JB Barros^a,
KG Frigotto^a, NL Fonseca^b, ILS Pinto^b,
VRGA Valviesse^a

^a Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^b Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: Leucemia eosinofílica crônica (LEC) é caracterizada quando se observa evidência de expansão clonal de precursores eosinofílicos, persistindo por mais de 6 meses e presença de células mieloides que exibem aberração citogenética clonal, resultando em mieloproliferação persistente na medula óssea, sangue periférico e tecidos. A lesão orgânica ocorre como resultante da infiltração leucêmica ou da liberação de citocinas, enzimas ou outras proteínas pelos eosinófilos. Os achados clínicos comuns são febre, fadiga,

angioedema, dores musculares, prurido e diarreia. Pode apresentar também anemia, trombocitopenia, esplenomegalia, acometimento cardíaco, neuropatia periférica, disfunção de sistema nervoso central e sintomas pulmonares. São raros casos de LEC descritos pela literatura, e a presença de acometimento ósseo associado é ainda mais raro, sendo fundamental relatar esse caso para registrar o seu curso clínico, alterações nos exames complementares, tratamento e desfecho. Nesse sentido, esse estudo tem como objetivo descrever uma manifestação atípica em uma doença rara visando contribuir com a literatura. **Apresentação do caso:** Paciente do sexo masculino, 59 anos, sem comorbidades, sem antecedente familiar, social, patológico ou laboral relevante, e sem história de alergias ou atopia. Com queixa de astenia e fadiga, associada a dor de forte intensidade em quadril e membro inferior direito (MID) há 5 meses, com piora progressiva, culminando em dificuldade de deambular, associada a perda de cerca de 20 quilogramas. Foi à emergência, sendo necessário transfusão de um concentrado de hemácias. Evoluiu com locomoção apenas com auxílio de muletas. Foi encaminhado a um hospital universitário terciário, onde foi internado para investigação. No exame físico apresentou dor intensa no MID. Os exames laboratoriais apresentaram hemoglobina 8.2 g/dL, 67.200 leucócitos/mm³; 18.141 eosinófilos/mm³, 107.000 plaquetas/mm³, e velocidade de hemossedimentação de 111 mm/h. Realizou tomografia computadorizada (TC) de abdome total sendo observado esplenomegalia (16 cm no eixo longitudinal), e TC de bacia mostrando necrose avascular de cabeça do fêmur direito e pequenas áreas mal definidas de esclerose nas cristas ilíacas, com irregularidades corticais, e derrame articular coxofemoral direito. A ressonância magnética de joelho direito descreveu áreas de hipersinal da medula óssea do fêmur e tibia com realce pelo contraste, sugerindo infiltração. Na imunofenotipagem da biópsia de medula óssea foi descrito eosinofilia (22%), com predomínio da série granulocítica, BCR-ABL e JAK 2 negativos e PDGFR alfa positivo - 98% (del 4 p 12). Realizada a biópsia do fêmur direito, apresentando lesão compatível com a LEC. Iniciou uso de hidroxiureia, que após 5 meses, foi suspensa e iniciado imatinib 400 mg/dia. O paciente teve melhora clínica e da lesão óssea, e também normalização dos exames laboratoriais após 6 meses. **Conclusão:** A LEC é uma doença rara, devendo ser suspeitada em quadros de eosinofilia com lesão de órgão-alvo, com avaliação laboratorial após a eliminação das causas reativas, incluindo pesquisa do gene de fusão FIP1L1-PDGFR α , para o início do tratamento imatinib. O acometimento ósseo associado neste caso é extremamente atípico. Diante disso, torna-se evidente a importância de relatar uma doença rara junto de uma manifestação ainda mais incomum.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.440>

LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA - A QUEBRA DE PARADIGMAS NA HISTÓRIA DA MEDICINA

LF Alves, CCB Silva, PLS Araujo, SP Silva,
TC Rezende, MBS Nascimento, LKA Rocha

Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil

Introdução/Objetivos: Em 1960 Peter Nowell e David Hungerford identificaram o cromossomo Filadélfia, que mais tarde foi descoberto ser o responsável pela produção do gene BCR-ABL. Esse oncogene ativa várias vias de sinalização durante a maturação das células mieloides na medula óssea, o que resulta em maior adesão celular ao estroma e à matriz extracelular, inibição da apoptose e aumento da capacidade de proliferação e de sobrevivência celular. O gene anormal BCR-ABL induz a perpetuação da atividade da enzima tirosinoquinase, cuja atividade aumentada é o fator causal principal para o desenvolvimento da Leucemia Mieloide Crônica (LMC). No início do século XX, o principal tratamento consistia no uso do arsênico, radioterapia do baço, bussulfano e um agente alquilante. No entanto, o primeiro tratamento capaz de provocar remissão citogenética foi o interferon- α em meados da década de 80. Em 1996, o tratamento da LMC foi revolucionado pelo advento do composto CPG57148, um inibidor de tirosinoquinase da classe 2-fenil-aminopirimidina, e, em 2001, pelo mesilato de imatinibe, outro inibidor da tirosinoquinase, só que mais específico, agora com a alcunha de TKI (do inglês, *tyrosine kinase inhibitor*). O objetivo do presente trabalho visa descrever a histórica compreensão da patogênese da LMC e evidenciar as mudanças em seu tratamento com o passar do tempo, algo que impactou de maneira sensível o prognóstico da doença. **Materiais e métodos:** Foi realizada uma busca por artigos sobre o tema na base de dados do PUBMED a partir do ano 1979. Foram utilizados os descritores: *Chronic Myeloid Leukemia* e *Treatment or therapy*. Foram obtidos 17.328.811 artigos, desses, 79 artigos foram escolhidos por apresentarem o tema relacionado a fatos históricos relevantes para o objetivo deste projeto revisional. **Resultados:** Seis TKIs estão atualmente aprovados – imatinibe, dasatinibe, nilotinibe, bosutinibe, ponatinibe e radotinibe (esse apenas na Coreia do Sul). Imatinibe é referido como um TKI de primeira geração (1G), dasatinibe, nilotinibe, bosutinibe e radotinibe são TKIs de segunda geração (2G) e ponatinibe é um TKI de terceira geração. Todos compõem, atualmente, a primeira escolha de tratamento para LMC, pois mantém a sobrevida de um paciente com LMC semelhante a sobrevida de um indivíduo sadio. **Discussão:** Os TKIs diferem em sua potência, atividade contra mutantes BCR/ABL, farmacocinética e perfis de efeitos adversos. Porém, independente da escolha por um determinado TKI, o fato é que houve uma mudança positiva brutal na sobrevida dos pacientes, considerando antes e após a introdução do primeiro TKI - imatinibe - como o precursor da nova era de tratamento. A tal ponto que o transplante de medula óssea, que antes era considerado uma importante opção curativa de tratamento, agora se tornou apenas razoável naquele percentual de casos refratários ao uso de TKIs. Antigamente, o objetivo era retardar a progressão para a fase blástica, minimizar os sintomas e aumentar a sobrevida global. Hoje, buscam-se novos resultados, tais como manter a remissão da doença após a descontinuação do TKI. **Conclusão:** Houve uma melhora significativa na sobrevida dos pacientes com o advento dos TKIs, algo que impulsionou a indústria terapêutica para uma nova era de abordagem de muitas outras doenças por meio da terapia-alvo.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.441>

PREVALENCE OF RENAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA USING FIRST AND SECOND-GENERATION TYROSINE KINASE INHIBITORS

JL Celestino, VAM Funke, R Pasquini,
DC Setubal, I Menezes, GRO Medeiros,
MMD Nascimento

Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba,
Brazil

The use of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) have revolutionized the treatment of chronic myeloid leukemia (CML), making it possible for patients to have a life expectancy similar to that of the healthy population. To improve treatment adherence and effectiveness, it is necessary to understand the side effects that the medications may cause. On the other hand, the importance of TKI discontinuation studies are strengthened by recognition of long term adverse events. The primary objective of this study is to assess the prevalence of renal insufficiency in a cohort of CML patients who use first and second-generation tyrosine kinase inhibitors and compare this prevalence between the two generations of the medication. The secondary objective is to identify risk factors for the development of renal alterations secondary to the use of TKIs. Methods: this is an observational, cross-sectional, and analytical clinical study, with a sample consisting of 160 CML patients at the outpatient clinic of a reference hospital in Brazil between October 2000 and January 2023. Clinical and laboratory data available since the start of hospital follow-up were analyzed from the medical records of these patients. Categorical variables were expressed as counts and percentages, and compared using chi-square tests. The Mann-Whitney test was applied for continuous variables. Logistic regression was used for identifying risk factors for renal dysfunction. P-values less than 0.05 were considered statistically significant. Data were collected and tabulated in Microsoft Excel® spreadsheets and analyzed using the Statistical Package for the Social Sciences - SPSS® software (IBM® SPSS® Statistics v. 25.0, SPSS Inc, Chicago, USA). **Results:** The univariate analyses showed a significant relationship between the presence of renal dysfunction and the use of Imatinib ($p = 0.0026$), advanced age ($p = 0.00001$), and presence of comorbidities ($p = 0.001$), particularly systemic arterial hypertension (SAH) ($p = 0.0001$). With the multivariate analysis, independent variables for renal dysfunction found were, advanced age ($p = 0.0023$; OR: 2.08; CI: 1.30-3.32), having SAH ($p = 0.0142$; OR: 1.91; CI: 1.14 – 3.20), and the use of Imatinib ($p = 0.0131$; OR: 1.89; CI: 1.14 – 3.14). **Conclusion:** The study findings suggest that the use of Imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia may be associated with a reduction in glomerular filtration rate and an increase in the occurrence of chronic kidney disease in this population in the long term, especially when combined with other risk factors such as advanced age and the presence of comorbidities, particularly SAH.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.442>

CASE REPORT: CML PROGRESSION TO AML-MR WITH CLONAL CHROMOSOMAL ABNORMALITIES

S Lanes^a, WS Goulart^b, M Souza^a, L Mattos^a,
MA Morais^a, AM Oba^a, C Pugliesi^a,
R Prot-Siqueira^a, A Marinato^a

^a Flow Diagnósticos, São Paulo, Brazil

^b Medquímico, Vitória, Brazil

Introduction: The advancement of chronic myeloid leukemia (CML) treatment through tyrosine kinase inhibitors (TKIs) has brought about a revolutionary transformation in patient outcomes, clinical responses, and survival rates. Nevertheless, specific patient subsets exhibit inferior responses to therapy and poor prognosis. Moreover, a small fraction of patients might develop clonal chromosomal anomalies in Philadelphia-negative (Ph-) cells, referred to as CCA/Ph-, which the European Leukemia Net (ELN) designates as having an adverse prognosis. In this study, we present a unique case of a CML patient who underwent CCA/Ph- evolution. **Case report:** GSB, a 78-year-old male, received a CML diagnosis in 2019 at 74 years old, with an intermediate Sokal risk classification. At diagnosis, 100% of cells were Ph+ (Philadelphia chromosome positive), and p210 BCR-ABL was detected. Due to severe grade 3 skin lesions caused by Imatinib, the patient was switched to Dasatinib in August 2019, exhibiting good tolerance. In December 2021, pleural effusion occurred, accompanied by clinical and radiological deterioration, leading to furosemide treatment in May 2022. Dasatinib was temporarily suspended in November 2022, resulting in progressive clinical improvement. By December, the dose was adjusted to 80 mg/day, maintaining a major molecular response (BCR-ABL1: 0.00375, International Scale). In June 2023, the patient presented with acute malaise, nausea, and diarrhea. Notably, a complete blood count revealed substantial bicytopenia (anemia and thrombocytopenia), prompting the suspension of Dasatinib. A bone marrow evaluation in August 2023 unveiled myeloid blast transformation, with BCR-ABL1 p210 remaining nearly undetectable (0.002%). Immunophenotyping disclosed that 10.2% of myeloblasts were positive for CD4, CD13, CD33, CD34, CD38, CD45, CD117, HLA-DR, and cMPO, while being negative for cCD3, CD7, CD10, CD11b, CD14, CD16, CD19, CD56, CD64, cCD79a, and CD123. Moreover, 59.1% of viable cells were categorized as monocytes/monoblasts and positive for CD4, CD11b, CD13, CD14 (partial, 88.7%), CD33, CD34, CD38, CD45, CD56 (partial, 38.0%), CD64, HLA-DR, cMPO and negative for cCD3, CD7, CD10, CD16, CD19, cCD79a, CD117, CD123. Cytogenetic analysis exhibited a monosomy of chromosome 7 (45, XY, -7[20]) in all metaphases. **Discussion and conclusions:** In this context, we portray a case of a 74-year-old patient who developed AML, myelodysplasia-related (AML-MR) after four years of a major molecular response to second line TKI treatment. The earliest documented instance of a patient developing monosomy 7, following 12 months of imatinib therapy, with hypoplastic bone marrow and dysplastic features, dates to 2002. Among CML patients treated with TKIs, around 25% with CCA/Ph- exhibit chromosome 7 abnormalities (-7/del(7q)) and derive the greatest benefits from second line TKIs. Drawing from prior descriptions, as well as

observations in this case, it is essential to closely examine clinical and laboratory characteristics (morphological, immunophenotypic, cytogenetic, and molecular) in cases where blast counts in the bone marrow increase. This scrutiny is crucial for accurately classifying the AML-MR clone with CCA/Ph- progression in CML.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.443>

CITOGENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR DE 2 PACIENTES COM LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA (LMC) COM TRISSOMIA DO CROMOSSOMO 8 E PHILADELPHIA NEGATIVO (PH-) EM TRATAMENTO COM INIBIDORES DA TIROSINA QUINASE (ITK)

LZ Caputo, DZ Caputo, LLM Perobelli

Hospital de Transplantes Euryclides de Jesus Zerbini
- Hospital Brigadeiro, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: As alterações cromossômicas clonais (CCA) em células Ph- durante o tratamento com ITK, na LMC mais comumente relatadas são a trissomia do cromossomo 8, a monossomia do cromossomo 7 e a nulissomia do cromossomo Y. Como o mesilato de imatinibe (MI) erradica especificamente as células Ph+, os progenitores leucêmicos Ph- podem sobreviver, expandir seletivamente e por evolução clonal se fazer presentes como CCA. A importância desses achados não está claramente definida podendo ter efeitos prognósticos desfavoráveis em comparação com outras anormalidades ou persistir por anos sem impacto no resultado destes pacientes. **Objetivo:** Relatar dados citogenéticos e moleculares de 2 pacientes com LMC, +8/Ph- e tempo de tratamento com ITK e detecção clonal. **Material/Método:** Foram selecionados 2 pacientes com +8/Ph- tratados com ITK e sob acompanhamento em nosso serviço, dentre os 260 pacientes diagnosticados com LMC no período de janeiro de 2020 a julho de 2023. Tanto o cariótipo de aspirado medular quanto PCR quantitativo em tempo real para rearranjo BCR::ABL foram realizados de acordo com procedimento padrão. **Resultado:** Paciente 1: FFSR, masculino, 34 anos ao diagnóstico em janeiro de 2020 com Ph+ em todas as células e qRT-BCR::ABL 100% com MI (400 mg/dia), GB 340.000/mm³. A +8/Ph- em 50% das células e qRT-BCR::ABL 0,29% foram detectados em agosto de 2022 sob o tratamento com dasatinibe (140 mg/dia), GB 6.730/mm³. Em fevereiro de 2023, ainda com dasatinibe (140 mg/dia), GB 5.700/mm³, a +8/Ph- passou para 35% das células e o qRT-BCR::ABL para 0,05%. Paciente 2: APF, feminino, 75 anos ao diagnóstico em janeiro 2020 com Ph+ em todas as células e qRT-BCR::ABL 153,80% com MI (400 mg/dia), GB 123.000/mm³. A +8/Ph- em 15% das células e qRT-BCR::ABL 0,04% foram detectados em abril de 2022 sob o tratamento com nilotinibe (800 mg/dia), GB 8.350/mm³. Dezembro de 2021, ainda com nilotinibe (800 mg/dia), GB 7.750/mm³, a +8/Ph- passou para 5% das células e o qRT-BCR::ABL para 0,0%. Continuando com o nilotinibe (800 mg/dia), GB 8.780/mm³, em junho de 2022 a +8/Ph- foi para 33% e o qRT-BCR::ABL para 0,01% e em dezembro de 2022, GB 7.780/mm³, a +8/Ph- foi para 10% e o qRT-BCR::ABL para 0,0%. Mielograma não

apresentou achados relacionados a mielodisplasia em ambos os pacientes. **Discussão:** O clone com +8/Ph- surgiu 16 meses (paciente 1) e 11 meses (paciente 2) após diagnóstico e troca do MI 400 mg. Assim como na literatura, a média de surgimento das CCAs que acontece após o 1º ano. Nosso seguimento foi de 2,5 anos e em seguimentos curtos (<10 anos) nenhuma consequência clínica pode ser identificada. As CCAs nas células Ph- podem ser assinaturas de instabilidade genética causada pela terapia ITK, pois estudos com MI em 300 mg resultam em uma diminuição do clone +8. O risco de desenvolvimento de SMD ou LMA foi descrito entre pacientes com essa anormalidade, em nossos casos, não confirmamos este risco. Para a descontinuidade ao tratamento, apesar de existirem recomendações não há um consenso, em relação tempo e grau de resposta molecular e presença ou não de CCAs. **Conclusões:** O cariótipo demonstrou ser um método eficaz na detecção das CCAs em LMC em tratamento e com resposta molecular maior, devendo ser realizado anualmente, já que ocorrem pela primeira vez em média após 12 meses de terapia. Faz-se necessário um estudo maior para investigar o impacto prognóstico da +8/Ph- e inseri-la como critério para a descontinuidade ao tratamento.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.444>

LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA: UM RELATO DE CASO

LAL Frota, HOM Filho, MEM Alencar

Centro Universitário INTA (UNINTA), Sobral, CE, Brasil

Introdução: A leucemia mieloide crônica (LMC) é uma neoplasia hematológica rara que se inicia nas células mieloides da medula óssea tendo a sua prevalência de 15-20% dos casos de leucemia. É caracterizada por leucocitose com desvio a esquerda, presença de esplenomegalia e cromossomo Philadelphia (Ph) que é resultado da translocação dos braços longos dos cromossomos 9 e 22 formando a proteína BCR-ABL com atividade tirosina-quinase, desencadeando fatores de proliferação celular e inibição da apoptose, sendo assim responsável pela proliferação inicial da LCM. A doença evolui em três fases: fase crônica, acelerada e aguda. **Relato de caso:** P.L.P. N, masculino, 70 anos, casado, natural de Cariré e procedente de Sobral, cinco filhos. Relata que há um mês abriu quadro de fraqueza em MMII e MMSS, inapetência e episódios de calafrio. Há 15 dias evoluiu com dor em fossa ilíaca direita em andar superior do abdômen sem fator de melhora e palpação do local como fator de piora da dor. Paciente procurou atendimento na unidade mista onde foi solicitado hemograma completo para avaliação. Na semana seguinte retornou para segunda avaliação que após análise de hemograma foi encaminhado para hematologista da Santa Casa de Sobral (SCS) onde foi solicitado um mielograma. No dia 13/09/2019 após resultado do mielograma foi encaminhado para enfermaria da SCS para concluir investigação de suspeita de LMC e iniciar terapêutica. Relata ocorrência de manchas púrpuras em MMSS e tronco, e perda ponderal de 6 kg no último mês. Última avaliação laboratorial revelou: CR 1,7; UR 44; K 3,3, NA

132; TGO 30,8 – TGP 14,6; HB 8,2 – HT 24,7 – VCM 78,6 – CHCM 33,4; LEUCO 186.800; RDW 22,9; PLAQ 185.000. Avaliação de imagem: mieloma de acordo com morfologia, medula óssea extremamente hiper celular, compatível com neoplasia mieloproliferativa crônica, provável leucemia mielomonocítica crônica. USG abdominal total: Compatível com esplenomegalia difusa. **Discussão:** A leucemia Mieloide crônica se manifesta, na maioria dos casos por esplenomegalia, sensação de fraqueza, cansaço, perda de peso, febre e dor óssea. Os principais fatores de risco são: idade avançada, exposição à radiação, sexo masculino e história familiar de câncer. O diagnóstico se torna evidente pelos aspectos clínicos e laboratoriais. Para elucidação diagnóstica pode-se usar os seguintes métodos: hemograma completo, mielograma, biopsia de medula, PCR qualitativo e quantitativo, cariotipagem, imunofenotipagem e após resultados é possível definir a fase da doença. A avaliação de sucesso terapêutico é feita pela análise dos níveis normais de plaquetas, leucócitos, basófilos menor que 5% e ausência de esplenomegalia, lembrando que o hemogramama deve ser repetido quinzenalmente durante o tratamento. **Conclusão:** A diversidade dos sintomas torna a avaliação laboratorial e de imagem extremamente importante para elucidação diagnóstica, muitas vezes sendo mantida ao decorrer do tratamento para acompanhamento e evolução do paciente. O diagnóstico e tratamento precoce aumenta a resposta citogenética, reduz os riscos de recorrência, e proporciona um aumento da sobrevida do paciente em 15%. Após um ano de tratamento com Imatinibe, a probabilidade de atingir resposta molecular adequada aumenta 58% com relação aos pacientes que têm seu diagnóstico tardio.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.445>

NEURITE ÓPTICA RELACIONADA AO USO DE IMATINIBE

MIG Migueis, ILS Pinto, LR Borges,
PVHD Santos, LB Lucena, COC Vieira,
LVD Valle, SH Nunes, J Arguelo

Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro,
RJ, Brasil

Introdução: O mesilato de imatinibe (MI) é o primeiro inibidor oral de tirosina quinase que atua impedindo a proliferação celular da linhagem de células mieloides que expressam o gene BCR-ABL, sendo usado no tratamento de Leucemia Mieloide Crônica (LMC). O advento dos inibidores da tirosina quinase (ITQ) revolucionou o tratamento destes pacientes no alcance de remissões citogenéticas e moleculares duráveis e melhora da sobrevida. Os ITQs apresentam efeitos colaterais leves relatados como citopenias, edemas, efeitos gastrointestinais, insuficiência cardíaca, hepatotoxicidade e raramente manifestações neurológicas. Esse caso visa estabelecer a relação do processo de desmielinização do sistema nervoso central (SNC) ocorrendo após o início do tratamento com MI. **Objetivo:** Apresentar um caso de neurite óptica (NO) devido ao uso crônico de MI no tratamento de LMC. **Material e métodos:** Relato de caso, os dados foram obtidos por meio de revisão do prontuário. **Resultado:** Paciente do sexo masculino, 68 anos,

com diagnóstico de LMC fase crônica (FC) em dezembro de 2013, iniciou tratamento no mesmo mês com imatinibe, 400 mg ao dia e obteve resposta molecular (RM) profunda. Em fevereiro de 2021, apresentou redução da acuidade visual bilateralmente. Ao exame apresentava acuidade visual reduzida, com apenas percepção de luz em olho esquerdo (OE), ausência de reflexos pupilares e no fundo de olho observou-se palidez de papila bilateralmente, sugerindo o diagnóstico de NO. Feita RM de crânio e órbitas com contraste, visualizada assimetria dos nervos ópticos, notando-se afilamento e hipersinal em T2 à direita, sem realce de contraste, sugerindo sequela de neurite. Realizada extensa investigação com a neurologia e oftalmologia, feito avaliação de líquido sem alterações. Foram excluídas causas autoimunes, infecciosas e inflamatórias como possíveis diagnósticos para o quadro. Optado pela suspensão do MI e iniciado pulsoterapia com metilprednisolona por 5 dias. Apresentou reversão parcial do quadro em olho direito e manteve amaurose em OE. Realizado troca de ITQ para dasatinibe em março de 2021. Após a troca do ITQ, manteve estabilidade do quadro. **Discussão:** Os ITQs são drogas promissoras no tratamento da LMC com a maioria dos pacientes atingindo RM maior em uso dessas. O MI apresenta boa eficácia e tolerabilidade como terapia de primeira linha. Seu uso está associado à toxicidade hematológica, gastrointestinal, cardíaca, renal e hepatotoxicidade. As manifestações neurológicas são raras, podendo ocorrer em qualquer momento do tratamento e permanecendo após sua interrupção, sugerindo risco cumulativo de neurotoxicidade. A NO é caracterizada por uma condição inflamatória e desmielinizante do nervo óptico, levando a perda visual aguda monocular. As manifestações clínicas mais recorrentes são a perda repentina da visão e a dor periorbitária e retroorbitária, principalmente durante a movimentação dos olhos. A NO pode estar associada a infecções, fármacos e doenças autoimunes. O caso citado sugere potencial relação entre MI e o processo de desmielinização. Seu mecanismo de ação permanece incerto. Poucos estudos descrevem a associação entre NO e MI. **Conclusão:** Este trabalho apresentou um caso raro de NO relacionada ao uso crônico de MI, na ausência de outros fatores de risco. Oferecendo evidências clínicas da associação de ITQ com neurotoxicidade, embora não possa estabelecer a causa. Mais estudos são necessários para elucidar a potencial relação do uso de MI com a NO.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.446>

RECURRENT ISOLATED CENTRAL NERVOUS SYSTEM BLAST CRISIS IN A PATIENT WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA IN COMPLETE MOLECULAR REMISSION AND PREVIOUS TRAUMATIC CEREBROSPINAL FLUID FISTULA: A CASE REPORT

FGL Nunes, F Malagutti, MEP Antonioli,
GG Rodrigues, LOVD Reis, RCS Alves,
JS Almeida, TC Bortolheiro, RD Cançado,
AC Kneese

Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (ISC MSP), São Paulo, Brazil

Background: Chronic myelogenous leukemia (CML) is a clonal myeloproliferative disorder characterized by presence of the Philadelphia (Ph) chromosome. CML has three distinguished phases: chronic, accelerated, and blastic. Approximately 90% of patients with CML are diagnosed in the chronic phase. Treatment with first (Imatinibe) or second (dasatinib and nilotinib) generation tyrosine kinase inhibitors (TKIs) usually leads to complete hematologic, cytogenetic, and molecular remissions. Extramedullary blast crisis (EBC) is a rare special kind of blast crisis of CML and usually accompanies systemic relapse. In extremely rare cases, the blast phase can affect the central nervous system without concomitant bone marrow involvement. **Case report:** We report a case of a 34-year-old man who was diagnosed with CML twelve years back (2010) at our hospital. Due to irregular use and loss of response to imatinibe, he was on regular use of nilotinibe since 2017, achieving hematological, cytogenetic and molecular remission. The patient had a background of decompressive craniectomy following traumatic brain injury due to a motor vehicle crash in 2004. Between 2006-2017, he was affected by recurrent episodes of meningitis, both bacterial and viral, and a diagnosis of cerebrospinal fluid (CSF) fistula was made, but the patient refused corrective surgery. In April 2022, he presented to our emergency with acute visual loss. Brain imaging only showed the CSF fistula, but CSF cytogenetic presented 34% of myeloid blasts. At this point our patient was in complete hematologic and molecular response. Bone marrow revealed no morphological or cytogenetic evidence of relapse. The diagnosis of isolated CNS blast crisis was made. He was successfully treated with intrathecal chemotherapy and dasatinibe. The patient was then listed to Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, but no donor was found. A few months later, while maintaining cytogenetic and complete molecular remission, our patient presented to the emergency with seizures. Cerebrospinal fluid FISH analysis presented with Ph+ metaphases. Again, bone marrow analysis showed no morphological or cytogenetic evidence of relapse. He was over again successfully treated with intrathecal chemotherapy. In July 2023, the patient evolves with a hematological blastic crisis, Bone marrow analysis pointed 50% of myeloid blasts and a triple Ph+ complex karyotype, and he died due to a rapidly downhill course. **Discussion:** Here, we report an unusual case of CML that presented an extramedullary blast crisis. This case is unusual in 2 aspects: 1) The blast phase in the central nervous system without concomitant bone marrow involvement; 2) The recurrency in presence of an anatomical abnormality: The cerebrospinal fluid fistula. Despite CNS serves as the sanctuary site for CML, patients on long term TKIs therapy with haematological and cytogenetic remission rarely present with CNS blast crises. Isolated CNS blast crises are uncommon and limited to occasional case reports. The authors of this paper did not find any reports of the association between EBC and Traumatic CSF fistula. **Conclusions:** This report brings attention to the importance of thinking of CNS involvement in the presence of neurological symptomatology in patients with CML, even in the chronic phase, and suggests the importance of a special attention to those patients with a potential blood–brain barrier abnormality.

LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA COM SUBSEQUENTE TROMBOCITEMIA ESSENCIAL (MPL+) E PROGRESSÃO PARA MIELOFIBROSE: UM RELATO DE CASO

DF Rech^a, LR Soares^b, LPDS Rocha^b, IR Rubini^b, SD Freitas^b, F Kerbauy^b, LV Coutinho^b, AF Sandes^b

^a Universidade de Taubaté (UNITAU), Taubaté, SP, Brasil

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

Introdução: A leucemia mieloide crônica (LMC), trombocitemia essencial (TE) e mielofibrose (MF) são neoplasias mieloproliferativas (NMPs) distintas, caracterizadas pela proliferação clonal de células-tronco hematopoéticas. Embora não seja incomum que pacientes com NMPs progridam ou transformem-se de um fenótipo de doença para outro, a ocorrência simultânea de LMC e TE MPL-positiva, seguida pela progressão para MF, é extremamente rara. Este trabalho apresenta um caso detalhado de um paciente com essa trajetória clínica peculiar e discute os potenciais mecanismos subjacentes e implicações para o manejo. **Relato de caso:** Um homem de 68 anos foi inicialmente diagnosticado com LMC com base em achados de esfregaço de sangue periférico, mielograma e a detecção da translocação t(9;22) e do gene de fusão BCR-ABL1. Ele iniciou o tratamento com imatinibe, um inibidor da tirosina quinase (TKIs) como terapia de primeira linha. Um ano após o diagnóstico, enquanto ainda estava em terapia com TKI, o paciente desenvolveu trombocitose significativa e persistente, associada a esplenomegalia. Uma investigação adicional revelou a persistência da mutação BCR-ABL1 com baixa carga (0,67) e a presença da mutação MPL. Uma biópsia de medula óssea nesta ocasião revelou um aumento de megacariócitos, consistente com um diagnóstico de TE. Dada este novo diagnóstico, seu regime de tratamento foi ajustado para tratar tanto a LMC quanto a TE. Seis anos depois, o paciente evolui com anemia e desvio escalonado na série leucocitária. Uma biópsia subsequente da medula óssea confirmou o diagnóstico de MF secundária, mostrando fibrose reticulina significativa (grau 3). Atualmente encontra-se em uso de Imatinibe 400 mg/dia, Hidroxiureia 500 mg 3x/semana e AAS 100 mg/dia. **Discussão.** A ocorrência de LMC, seguida por TE MPL-positiva e subsequente progressão para MF em um único paciente é uma apresentação clínica excepcional. Embora cada uma dessas doenças faça parte do espectro das NMPs, os mecanismos patogênicos subjacentes a cada doença são distintos. O aspecto mais notável no curso clínico deste paciente foi o surgimento da TE MPL-positiva enquanto em terapia TKI para LMC. A mutação MPL é reconhecida como uma mutação condutora em um subconjunto de pacientes com TE e MF primária. Pode-se aventar que, enquanto os TKIs visavam eficazmente os clones BCR-ABL1-positivos, eles poderiam ter permitido que o clone MPL-positivo se expandisse, levando ao fenótipo de TE. A patogênese é multifatorial, e a progressão da TE para MF, especialmente no cenário de LMC anterior, ressalta a importância de entender a dinâmica clonal e as interações entre diferentes mutações condutoras. **Conclusão.** Este caso destaca a complexidade das NMPs e a

possibilidade de múltiplas mutações condutoras coexistirem no mesmo paciente. Os clínicos devem estar vigilantes ao monitorar sinais e sintomas de progressão ou transformação da doença em pacientes com NMPs, mesmo naqueles que respondem bem às terapias alvo. A sequência única de LMC, seguida por TE MPL-positiva e subsequente progressão para MF, sublinha a necessidade de mais pesquisas sobre a interação patogênica entre essas doenças e pode ter implicações para estratégias de tratamento personalizadas no futuro.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.448>

INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO COMO PRIMO-MANIFESTAÇÃO DE TROMBOCITEMIA ESSENCIAL: UM RELATO DE CASO

ML Reghine, ACT Detoni, TBM Santos, KN Rezende, ALM Justiniano, PL Nese, AM Melo, LM Torrado, EM Oshiro, JS Almeida

Conjunto Hospitalar do Mandaqui (CHM), São Paulo, SP, Brasil

Introdução/Objetivos: As neoplasias mieloproliferativas (NMP) constituem um grupo de doenças clonais das células progenitoras hematológicas, que afetam uma ou mais linhagens mielóides. Apresentam proliferação abundante com eficiência maturativa das células sanguíneas, em especial os eritrócitos, a série granulocítica e o componente plaquetário. De acordo com a Organização Mundial de Saúde, as NMP são divididas em 7 categorias, sendo uma delas a Trombocitemia Essencial (TE). O objetivo deste trabalho é relatar um caso de um paciente com neoplasia mieloproliferativa crônica, posteriormente diagnosticada com trombocitemia essencial que deu entrada em unidade hospitalar por um quadro de síndrome coronariana aguda. **Material/Métodos:** Análise retrógrada do prontuário e exames do paciente em voga e revisão literária de artigos com os descritores “essential thrombocythemia” e “myeloproliferative neoplasm” de 2018 a 2023 nas plataformas Lilacs, Pubmed, Scielo e Cochrane Library nas línguas inglesa e portuguesa. **Resultados:** M.J.M, feminina, 69 anos, branca, previamente hipertensa e portadora de arritmia não especificada, deu entrada no serviço de saúde com relato de precordialgia opressiva iniciada há 01 dia da admissão hospitalar, sem irradiação do quadro álgico, associado a dispneia, cervicalgia e cefaleia. Em admissão, foram realizadas medidas iniciais para isquemia miocárdica, que foi confirmada com elevação de troponina em exames laboratoriais seriados e alteração eletrocardiográfica - inversão de onda T de v2 a v4. Durante internação foi verificado em exames laboratoriais complementares alteração hematológica, caracterizada por aumento da produção de eritrócitos, leucócitos e plaquetas. Realizada biópsia de medula óssea com achado sugestivo de neoplasia mieloproliferativa crônica com pesquisa de BCR/ABL p 1920 e p210 negativo, indicativo de Trombocitemia Essencial. Optado então pelo uso de hidroxiureia com o objetivo de contribuir para redução do volume sanguíneo, da viscosidade sanguínea e mielossupressão para controlar o processo maligno e evitar novos eventos isquêmicos. **Discussão:** A trombocitemia essencial compõe

cerca de um terço das neoplasias mieloproliferativas, apresentando uma prevalência na população geral de 9 a 24 casos para cada 100.000 pessoas, tornando-se assim uma doença hematológica com grande relevância clínica. A TE é uma doença em que os pacientes em sua maioria apresentam-se assintomáticos mas em um dado momento irão apresentar complicações relacionadas à doença hematológica. Logo, pacientes que apresentem alterações condizentes com trombocitemia em exames laboratoriais de rotina se faz necessário uma investigação pormenorizada. O objetivo principal do tratamento da trombocitemia essencial se baseia na prevenção de eventos trombóticos e complicações hemorrágicas. **Conclusão:** Apesar de sua manifestação inicial, trombocitose, ser inespecífica, podendo estar relacionada com processos infecciosos, cirúrgicos ou em casos de perda sanguínea, na TE o paciente pode cursar também com quadros graves como o apresentado no caso. Assim, se faz necessário que o médico clínico tenha conhecimento da doença e realize uma investigação profunda quando apresentado uma trombocitose de etiologia desconhecida. Deste modo, o diagnóstico e tratamento precoce podem prevenir desfechos negativos consequências de uma trombocitose como o infarto agudo do miocárdio.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.449>

REVERSÃO DA TOXICIDADE HEPÁTICA COM AJUSTE DA DOSE DE NILOTINIBE EM PACIENTE COM LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA: A IMPORTÂNCIA DO MANEJO DE EVENTOS ADVERSOS PARA A MANUTENÇÃO DA RESPOSTA OBTIDA

LGR Barbosa, AM Pires, ABM May, TCO Gigek, D Azuma, JPS Siqueira, JR Moraes, TMD Gese, M Higashi, ER Mattos

Hospital Amaral Carvalho (HAC), Jaú, SP, Brasil

Objetivos: Descrever um caso de Leucemia Mieloide Crônica em uso de Nilotinibe e a avaliação dos aspectos clínicos, toxicidade e discussão sobre o manejo do tratamento. **Material e métodos:** Relato de caso por meio de coleta de dados do prontuário de paciente atendido e acompanhado no Hospital Amaral Carvalho. **Resultados:** Paciente previamente hígida, com 48 anos, diagnosticada em 03/06/2019 com leucemia mieloide crônica – em fase crônica; apresentou BCR-ABL p210 positivo no exame qualitativo, biópsia de medula óssea compatível. Cariótipo com ausência de metáfase; Sokal e EUTOS baixo risco. Paciente iniciou o uso de Imatinibe na dose de 400 mg por dia em 29/06/2019; entretanto em agosto/2019 apresentou evento adverso não hematológico – rash maculopapular cutâneo grau 3 (pela graduação CTCAE) – com acometimento de 60% da superfície corporal associado a prurido – sem melhora com tratamento sintomático; suspenso Imatinibe com resolução do quadro, porém recorrência do rash maculopapular - quando retornado o uso - na mesma intensidade e prejuízo clínico com interferência nas atividades diárias, portanto, indicado a troca de medicação; optou-se pelo Nilotinibe – paciente com baixo risco de distúrbios

metabólicos. Paciente com boa tolerância e aderência ao uso de Nilotinibe na dose de 400 mg de 12 em 12 horas – apresentou reversão total de rash maculopapular, resposta hematológica e resposta molecular com BCR-ABL/BCR (0,91). Contudo, em 04/11/2019 paciente evolui com toxicidade hepática com aumento das transaminases com TGO de 316 U/L (toxicidade grau 3) e TGP de 716 U/L (toxicidade grau 4); foi reduzido dose de Nilotinibe para 200 mg de 12 em 12 horas e evoluindo com progressiva melhora e normalização total após 40 dias do ajuste da dose. Após três meses de uso, paciente se manteve com resposta hematológica, molecular maior e citogenética – sem nenhuma evidência de toxicidades – seja hepática ou cutânea; optado por escalonamento da dose do Nilotinibe para 400 mg de 12 em 12 horas; paciente permaneceu assintomática, com resposta mantida e sem novos eventos adversos até o momento atual. **Discussão:** A hepatotoxicidade pode ocorrer com qualquer inibidor de tirosina kinase (ITK); é conhecido que particularmente o Bosutinibe e Nilotinibe – embora os eventos adversos mais descritos são leves alterações das transaminases – casos mais graves são relatados; o Nilotinibe compete com UDP glucuronosiltransferase e pode resultar em hiperbilirrubinemia não conjugada – também de fácil manejo – não justificando a suspensão da droga. **Conclusão:** Embora a hepatotoxicidade induzida pelos ITK e particularmente o Nilotinibe são descritas com frequência, a maioria dos eventos são de leves a moderados e manejáveis sem a necessidade de suspensão da droga; o ajuste da dose e a avaliação de potenciais interações medicamentosas é imprescindível para o adequado manejo. É impossível refutar que inúmeras drogas apresentam metabolismo hepático com efeito de hepatotoxicidade direta ou indireta por aumento de metabólitos secundários. Conhecer os possíveis efeitos e a correta monitorização seja clínica ou laboratorial do perfil hepático é condição “sine qua non” para o bom uso da droga, evitando assim suspensões desnecessárias, e consequentemente a manutenção da boa resposta terapêutica obtida.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.450>

EFEITO ADVERSO AO USO DE INIBIDOR DE TIROSINOQUINASE: UM RELATO DE CASO

MSR Oliveira^{a,b}, LZ Munhoz^{a,b}, IO Corrêa^{a,b},
HP Filik^{a,b}, FRC Silva^{a,b}, TEV Costa^b,
DB Lamaison^b, CF Gomes^b, ER Passos^a,
LM Fogliatto^{a,b}

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

^b Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto
Alegre, RS, Brasil

Introdução: A leucemia mieloide crônica (LMC) é uma neoplasia mieloproliferativa que aumenta o número de granulócitos maduros na circulação. A patogênese inclui a presença do cromossomo Philadelphia, que expressa uma tirosinoquinase. Para o tratamento da doença, utilizam-se drogas inibidoras da tirosinoquinase (TKI), como nilotinibe. Traz-se um

relato de caso de uma paciente feminina com farmacodermia grave pelo uso dos TKI. **Relato de caso:** Paciente feminina, 59 anos, diagnosticou em 2014 mielofibrose devido quadro inicial de leucocitose - no momento, com PCR para BCR-ABL negativo. Iniciou tratamento com hidrouréia e após perda de resposta, com aumento de contagens celulares no hemograma, no final do ano de 2020, realizou novos exames de investigação que diagnosticaram a LMC em fase crônica, com positividade, então, para o PCR da mutação. Em Janeiro de 2021 iniciou terapia com Imatinibe. Após trinta dias do uso da medicação, apresentou vômitos em demasia, causando baixa aderência e piora dos exames hematimétricos. Houve refratariedade aos sintomáticos adotados e também surgimento de diarreia e neutropenia grave, motivo pelo qual contraindicou-se sequência da medicação até resolução dos sintomas. Apresentou nova piora com a reintrodução. Solicitou-se Nilotinibe. Com a troca da medicação, cessaram os sintomas gastrointestinais. Em novembro de 2021, com boa aderência à medicação, houve aparecimento de lesões cutâneas tipo “rash” por todo o corpo, para as quais recebeu tratamento sintomático, com boa resposta. Na sequência do tratamento, após um ano de uso houve reaparecimento de lesões cutâneas difusas, puriginosas, bem como sintomas gastrointestinais e febre de 38°C. Encaminhada nesse momento para equipe de Dermatologia. Em março, a paciente procurou o serviço de emergência, com piora importante das lesões. Realizada biópsia das lesões com resultado de “moderada espongiose e infiltrado inflamatório perivascular em derme superficial constituído de linfócitos e numerosos eosinófilos”, que correlacionado com a clínica da paciente e a temporalidade estabelecida, firmou-se o diagnóstico de farmacodermia secundária ao nilotinibe. Tratada com altas doses de corticoide. Após melhora do quadro cutâneo, tentou-se utilização de Dasatinibe. Apresentando nova piora das lesões, e novamente, foi suspensa a medicação. Optou-se por reintrodução do dasatinibe em doses reduzidas, associada à terapia imunossupressora/corticoterapia, com revisões semanais da paciente para observar resposta e desmame paulatino de corticoide. No retorno que ocorreu no final de maio de 2023, a paciente tem tido boa tolerância à medicação, mas ainda com doses subterapêuticas associadas a corticoterapia. **Conclusão:** Tendo em vista que o tratamento da LMC se faz com TKI, deve-se ter muita atenção ao aparecimento de sinais e sintomas adversos decorrentes da aderência medicamentosa. Como proposta terapêutica inicial de efeitos colaterais, tenta-se a suspensão com reintrodução da droga com doses menores e aumento consecutivo. No caso de recidiva dos colaterais, pode-se tentar troca da medicação ou associação com outros medicamentos para tratamento sintomático. Como no caso clínico, à intolerância gastrointestinal foi manejada com procinético antieméticos e a farmacodermia necessitou de uso de corticoterápico em doses elevadas com tentativa de desmame gradual. A alternativa à refratariedade à essas medidas ainda é o transplante de medula óssea alogênico.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.451>

LEUCEMIAS AGUDAS

AVALIAÇÃO FUNCIONAL DA VIA TP53/TP73 NA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

DA Pereira-Martins ^{a,b,c}, C Ortiz ^{b,c},
I Weinhuser ^{b,c}, DR Silveira ^d, TM Bianco ^e,
EM Rego ^c, AR Lucen-Araujo ^a

^a Universidade Federal de Pernambuco (UFPE),
Recife, PE, Brasil

^b Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP),
Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP,
Brasil

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

^d King's College London, London, United Kingdom

^e Centro de Terapia Celular (CTC), Fundação
Hemocentro de Ribeirão Preto (FUNDHERP),
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP),
Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP,
Brasil

Embora mutações no gene supressor de tumor TP53 (TP53^{mut}) estejam presentes em menos de 10% dos casos de leucemia mieloide aguda (LMA) do adulto, pacientes TP53^{mut} geralmente apresentam respostas insatisfatórias ao tratamento. Em termos práticos, isso se justifica porque algumas drogas usadas nos protocolos atuais dependem da ativação da via do TP53. Entretanto, este pode não ser o único motivo. Análises preliminares do nosso grupo mostraram que um grupo de pacientes sem mutações no TP53 (TP53^{wt}) podem apresentar um comportamento clínico semelhante aos pacientes TP53^{mut}. Neste subgrupo, nós identificamos um aumento da expressão relativa de ΔNp73, uma das isoformas do gene TP73. Esta isoforma truncada tem origem a partir de um promotor adicional, a qual não apresenta o domínio de transativação proteína completa (TAp73). Desta forma, ela é incapaz de transcrever os genes responsáveis da via TP53/TP73, atuando de forma dominante negativa sob a via. Análise transcriptômica de pacientes adultos com LMA apresentando ΔNp73^{alto}/TP53^{wt} revelou um perfil transcricional similar ao perfil transcricional de pacientes TP53^{mut}, o que inclui um status de stemness e frequência aumentada de mutações em genes relacionados a um prognóstico adverso em LMA. Validando esses achados, a expressão forçada de ΔNp73 (por meio de vetores lentivirais) também conferiu um status de stemness em células CD34⁺ de doadores saudáveis. Funcionalmente, células CD34⁺/ΔNp73^{alto} apresentaram um aumento na taxa de proliferação celular e capacidade clonogênica. Em linhagens celulares de LMA TP53^{wt} (MOLM13 e MV4-11), a expressão lentiviral de ΔNp73 conferiu resistência a apoptose a diferentes drogas de uso clínico. Esses resultados foram corroborados ex vivo, onde amostras de pacientes que apresentaram ao diagnóstico um padrão ΔNp73^{alto} foram mais resistentes ao tratamento com venetoclax+5-azacitidina. Finalmente, os dados de acessibilidade da cromatina em pacientes com LMA permitiram a identificação de uma região diferencialmente acessível no intron 2 do gene TP73

(+24Kb após o início do sítio de transcrição, referido como pico B). Por meio de técnicas de CRISPR/Cas9, geramos células MOLM13 knockout sem essa região pico B (MOLM13-KO) para avaliar se esta atuaria como uma região controladora da expressão de ΔNp73. As células MOLM13-KO exibiram expressão significativamente reduzida de ΔNp73. A perda dessa região também prejudicou a capacidade de regular positivamente a expressão de ΔNp73 após estresse induzido por drogas, sugerindo ser esta a região responsável pela expressão diferencial desta isoforma. A análise de imunoprecipitação de cromatina comprovou uma redução da ligação do ΔNp73 as regiões reguladoras da expressão de TP53 e TP73, bem como de genes alvo da via, como o CDKN1A. Como resultado da diminuição de ΔNp73, as células MOLM13-KO se tornaram mais sensíveis a estímulos apoptóticos. Em resumo, células ΔNp73^{alto}/TP53^{wt} apresentam assinatura genética semelhante a células TP53^{mut}. Funcionalmente, células ΔNp73^{alto}/TP53^{wt} são mais resistentes a apoptose induzida por drogas e apresentam maior capacidade proliferativa. Além disso, é a primeira vez que um estudo identificou um enhancer capaz de direcionar a expressão diferencial das isoformas do gene TP73. Em combinação, nossos resultados podem ajudar a esclarecer o porquê pacientes TP53^{wt} apresentam respostas clínicas tão heterogêneas, além de fornecer um possível alvo terapêutico para pacientes adultos com LMA.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.452>

A INIBIÇÃO FARMACOLÓGICA DE EZRINA REDUZ O CRESCIMENTO, ADESÃO, MIGRAÇÃO E REGULA O GENES RELACIONADOS À APOPTOSE E CICLO CELULAR EM LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA

JCL Silva ^{a,b}, K Lima ^{a,c}, M Lazarini ^d, HP Vicari ^a,
WF Silva ^c, EM Rego ^c, BC Ede ^b, AJ Ridley ^b,
JA Machad-Neto ^e

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

^b Escola de Medicina Celular e Molecular, Faculdade
de Ciências da Vida, University of Bristol, Bristol,
Reino Unido

^c Laboratório de Investigação Médica em Patogênese
e Terapia Dirigida em Onco-Imuno-Hematologia
(LIM-31), Faculdade de Medicina, Universidade de
São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP, Brasil

^d Departamento de Ciências Farmacêuticas,
Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São
Paulo, SP, Brasil

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

Objetivo: As atuais opções terapêuticas disponíveis para pacientes adultos com leucemia linfoblástica aguda (LLA) permanecem limitadas. Recentemente, nosso grupo de pesquisa

identificou o gene EZR, que codifica a proteína ezrina, como marcador prognóstico independente e alvo molecular para leucemia mieloide aguda. Ezrina é uma importante proteína associada ao citoesqueleto que permite a transdução de sinal entre proteínas de membrana como tirosina quinases, Rho GTPases e filamentos de actina. O presente estudo teve como objetivo verificar o impacto da inibição farmacológica de ezrina na viabilidade, crescimento clonal autônomo, apoptose, adesão, migração e expressão gênica na LLA. **Métodos:** As linhagens celulares de LLA Jurkat, NALM6 e REH e células primárias de pacientes com LLA (n = 15) foram tratadas com concentrações crescentes do inibidor de ezrina, NSC305787. A viabilidade celular foi avaliada por MTT, colônias autônomas por ensaio clonogênico, análise de expressão gênica por PCRq, adesão celular avaliada por ensaio de adesão em fibronectina, migração celular por transwell e quimiotaxia com CXCL12, vias de sinalização foram investigadas por western blot e proteômica. A expressão diferencial de genes foi determinada na ferramenta Galaxy. As análises estatísticas foram realizadas pelo teste ANOVA e pós-teste de Bonferroni, sendo considerado estatisticamente significativo um valor de $p < 0,05$. **Resultados:** O tratamento com NSC305787 reduziu significativamente a viabilidade celular das células Jurkat, NALM6 e REH de uma maneira dependente da concentração ($p < 0,05$). Os valores de IC50 foram 5,1, 3,3 e 4,3 μM para Jurkat, NALM6 e REH, respectivamente, no tempo de tratamento de 24 horas. O tratamento a longo prazo com NSC305787 reduziu o crescimento clonal autônomo de células Jurkat, NALM6 e REH de maneira dependente da concentração ($p < 0,05$). A inibição farmacológica de ezrin reduziu fortemente a adesão e migração em células LLA ($p < 0,05$). Em células primárias, NSC305787 reduziu a viabilidade celular em uma faixa de IC50 de 2,5 a 11,2 μM . O tratamento com NSC305787 (1,6 μM / 24 h), levou a redução de CCNA2 e aumento de CDKN1A, BCL2L1 e BIM ($p < 0,05$) em células Jurkat; redução de CCNA2 e BCL2 e aumento de BCL2L1, BAX e BAD em células NALM6; redução de CCNA2 e CCNB1 e aumento de CDKN1A, CDKN1B, BCL2L1, MCL1 e BAX em células REH. Em todas as linhagens celulares, o inibidor reduziu a fosforilação de RPS6 e induziu a clivagem de PARP1. Dados proteômicos de células NALM6 tratadas com NSC305787 (3,2 μM / 12h) evidenciaram uma regulação positiva de proteínas envolvidas em processos biológicos, como regulação do ciclo celular e processos catabólicos de RNA, e regulação negativa do alongamento da tradução mitocondrial e alongamento da tradução. **Discussão e conclusão:** A regulação negativa de genes relacionados à progressão do ciclo celular e resposta anti-apoptótica e a regulação positiva de genes relacionados à parada do ciclo celular, pró-apoptóticos suportam a hipótese de que NSC305787 está envolvido com mecanismos de indução de morte celular. Nossos resultados indicam que o inibidor de ezrina, NSC305787, tem efeitos antileucêmicos em modelos de LLA. Apoio: CNPq, CAPES e FAPESP.

NOVEL POTENTIAL HDAC INHIBITOR INDUCES CELL DIFFERENTIATION IN ACUTE MYELOID LEUKEMIA CELLS

JAEG Carlos^a, LC Almeida^a, K Lima^b, MT Tavares^c, KB Waitman^c, LV Cost-Lotufo^a, R Paris-Filho^c, JA Machad-Neto^a

^a Department of Pharmacology, Biomedical Science Institute, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

^b Department of Internal Medicine, Hematology Division, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

^c Department of Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Science, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

Objective: Histone deacetylases (HDAC) are enzymes responsible for the deacetylation of histone proteins and play important roles in cell survival, cell proliferation, and gene expression in various types of cancers, including leukemias. High HDAC levels have been observed in hematological neoplasm patients being associated with poor prognosis. In a previous study, we identified three purine-derived phenylhydroxamate as potential HDAC inhibitors with selective potential antineoplastic effects in hematological neoplasms. The present study aimed to evaluate the effects of compound 82, the most potent purine-derived phenylhydroxamate identified, on cell differentiation of acute myeloid leukemia cells. **Material and methods:** NB4-R2 (resistant to ATRA) and THP-1 leukemia cell lines were used. Vorinostat was used as a reference drug. Compound 82, a purine-derived phenylhydroxamate with potential HDAC inhibitor activity, was used. Cells were exposed for 96h to the vehicle or the drugs. Cell differentiation was evaluated by CD11b staining and flow cytometry, and morphological analysis by cytospin and panoptic staining. Statistical analysis was performed by ANOVA and Bonferroni post-test. A $p < 0.05$ was considered significant. **Results:** NB4-R2 and THP-1 cells treated with vorinostat or compound 82 presented increased markers of differentiation (CD11b) ($p < 0.05$). A reduction in the nucleus-to-cytoplasm ratio and increases in vacuolization were observed upon 96h of exposition to drugs. **Discussion and Conclusion:** Therapy based on cell differentiation has been successfully applied to some types of acute leukemias, such as acute promyelocytic leukemia. Thus, the identification of new compounds with the potential to induce differentiation is of interest in oncohematology. Our results indicate that purine-derived phenylhydroxamate induced cell differentiation in acute leukemia cell lines. **Funding:** Supported by CNPq, CAPES, and FAPESP.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.454>

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.453>

YM155, A PHARMACOLOGICAL SUPPRESSANT OF SURVIVIN/XIAP, EXHIBITS ANTINEOPLASTIC ACTIVITY IN JAK2V617F CELLS

JAEG Carlos^a, K Lima^b, EM Rego^b,
LV Cost-Lotufo^a, JA Machad-Neto^a

^aDepartment of Pharmacology, Instituto de Ciências Biomédicas (ICB), Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, Brazil

^bLaboratório de Investigação Médica em Patogênese e Terapia Dirigida em Onco-Imuno-Hematologia (LIM-31), Department of Internal Medicine, Hematology Division, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, Brazil

Objective: The central role of the control of apoptosis in the pathophysiology of Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasms (MPN) has been recently reinforced in genetic and pharmacological studies. The inhibitor of apoptosis protein (IAP) family has eight members and plays an important role in apoptosis, the most studied ones being survivin (BIRC5) and X-linked inhibitor of apoptosis (XIAP). YM155 is a small molecule with antineoplastic potential that has been described as a suppressant of survivin and XIAP. **Material and methods:** BIRC5 and XIAP mRNA expression data from blood samples of healthy donors and MPN patients were obtained from GEOR2. HEL and SET2 JAK2^{V617F} cells were used. YM155 with potential antineoplastic activity was used. Ruxolitinib was used as a reference drug. Cell viability was assessed by MTT assay, apoptosis by annexin V/propidium iodide labeling and flow cytometry (FC), clonogenicity by autonomous colony formation, cell cycle by propidium iodide and FC, protein expression by Western Blot analysis and gene expression by quantitative PCR. **Results:** BIRC5 expression was significantly increased in primary myelofibrosis patients compared to healthy donors ($p < 0.05$). On the other hand, XIAP expression was reduced in MPN patients (all $p < 0.05$). In cellular models with JAK2^{V617F} mutation, BIRC5 expression was higher in HEL and SET2 cell lines when compared to normal hematopoietic cells. In a time-concentration manner, HEL cells showed great sensitivity compared to SET2 cells when exposed to the drug. IC₅₀ values for HEL cells were 48.4, 1, and 0.6 μM , and for SET2 cells were 31.4, 3.8, and 3.3 μM for 24, 48, and 72h, respectively ($p < 0.05$). In both cell lines, synergic, additive, or antagonistic effects were not observed in the combination of YM155 and ruxolitinib. In HEL and SET2 cells, YM155 induced apoptosis in a dose-dependent manner being the less concentration responsible for inducing apoptosis (0.32 μM) in both cells line ($p < 0.05$). As observed in the apoptotic effect after a low exposure of YM155, both cells had a decrease in colony formation and an increase in cell death after being exposed to a higher concentration of YM155 as seen in the cell cycle where increased cells in the subG₁ population were observed ($p < 0.05$). Genes involved in cell cycle progression, autophagy, DNA damage, and apoptosis were modulated in HEL and SET2 cells (all $p < 0.05$). YM155 induced modulation in apoptosis, autophagy, and DNA damage proteins. In both cell lines, ULK1, SQSTM1/p62, and LC3BII

(markers of autophagy) cleaved PARP1 (marker of apoptosis) and γH2AX (marker of DNA damage) were modulated. **Discussion and conclusion:** Our results indicate that survivin/BIRC5 and XIAP are differently expressed in MPN and YM155 has multiple antineoplastic effects in MPN cell models, suggesting that IAP proteins may be a point of pharmacological intervention for the treatment of these diseases. **Funding:** Supported by FAPESP, CNPq, and CAPES.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.455>

IDOSO COM LMA MANTENDO TRATAMENTO E REMISSÃO HÁ 50 MESES: RELATO DE CASO

F Benedetti, EC Franzon

Centro Universitário de Brusque (UNIFEBS),
Brusque, SC, Brasil

Objetivos: Relatar o caso de um paciente idoso mantendo sobrevida livre de progressão de doença superior ao estudo e ao esperado segundo o estudo pivotal do protocolo utilizado. **Material e métodos:** Relato de caso retrospectivo por revisão de prontuário associado à revisão de literatura. **Resultados:** Paciente masculino de 69 anos, encaminhado após internação hospitalar para transfusão de hemácias devido a anemia severa. Na internação, apresentava anemia macrocítica severa e plaquetopenia moderada, sem alteração da série leucocitária. O paciente foi submetido a exame de medula óssea sendo diagnosticado como Leucemia Mieloide Aguda (LMA) M4-M5. Foi proposto protocolo com Azacitidina e Venetoclax, conforme estudo Viale-A, pois o paciente foi considerado inelegível para quimioterapia intensiva. Paciente tornou-se politransfundido às custas principalmente de transfusão de Hemácias, entretanto alcançou a independência transfusional ao final do terceiro ciclo do protocolo. A partir do sexto ciclo desenvolveu episódios de neutropenia, sendo reduzido a dose de Azacitidina. Uma vez que continuou a apresentar episódios de neutropenia optou-se por iniciar Peg-filgrastima, mas paciente desenvolveu como para efeito dores ósseas prejudicando sobremaneira sua qualidade de vida. Uma vez que o paciente já havia atingido a sobrevida mediana esperada para o tratamento, optou-se por suspender o Neulastim e reduzir a dose de Venetoclax, ficando com Azacitidina 50 mg/m² por 5 dias e Venetoclax por 21 dias, em ciclos de 28 dias, permanecendo sem mais episódios de neutropenia e recuperando sua qualidade de vida. Neste momento o paciente permanece em remissão hematológica com ótima qualidade de vida, ECOG 0, em 50 meses de tratamento. **Discussão:** A LMA compreende um grupo heterogêneo de neoplasias de células hematopoiéticas de linhagem mieloide, que interferem na diferenciação celular, levando à síndrome de falência medular. É a forma mais comum de leucemia aguda entre, sendo mais frequente quanto mais elevada a faixa etária. Pacientes com LMA geralmente apresentam sintomas relacionados a complicações de citopenias, cursando com a sintomas como fadiga, palidez, fraqueza, sangramentos e infecções. O diagnóstico de LMA requer infiltração da medula óssea, com ao menos 20% de blastos ao Mielograma ou anomalias genéticas específicas, independentemente da contagem de blastos. O

prognóstico dos pacientes idosos em geral é prejudicado pelo fato de não suportarem quimioterapia intensiva e não poderem ser submetidos a Transplante de Medula Óssea, sendo atualmente as melhores alternativas as associações de Venetoclax com Azacitidina ou Citarabina. Conforme publicação suplementar da revista *Blood* referente as apresentações orais do ASH de 2022 o acompanhamento de longo prazo do ensaio clínico Viale-a, que avaliou a associação de Venetoclax e Azacitidina para pacientes com LMA, em um acompanhamento médio de 43,2 meses, a sobrevida global mediana foi de 14,7 meses, mesmo em pacientes com doença residual mínima indetectável a sobrevida global mediana foi de 34,2 meses. Aos 50 meses de acompanhamento menos de 20% dos pacientes que participaram do estudo estavam vivos. **Conclusão:** O caso descrito chama atenção pois o paciente em questão permanece com ótima qualidade de vida após 50 meses de seu diagnóstico, extrapolando os dados de sobrevida global do estudo pivotal de aprovação do protocolo empregado.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.456>

AD80 HAS HIGHER POTENCY COMPARED TO CLINICALLY USED FLT3 INHIBITORS IN FLT3-ITD AML CELLS

LBL Miranda^a, NO Rossini^b, K Lima^c,
DA Pereir-Martins^d, JJ Schuringa^d, EM Rego^c,
F Traina^e, MVB Dias^b, JA Machad-Neto^a

^a Department of Pharmacology, Institute of Biomedical Sciences, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, Brazil

^b Department of Microbiology, Institute of Biomedical Sciences, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, Brazil

^c Laboratory of Medical Investigation in Pathogenesis and Targeted Therapy in Onco-Immuno-Hematology (LIM-31), Department of Internal Medicine, Hematology Division, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, Brazil

^d Department of Experimental Hematology, Cancer Research Center Groningen, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, Netherlands

^e Department of Medical Imaging, Haematology, and Oncology, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, Brazil

Objectives: Acute myeloid leukemia (AML) with *fms*-like tyrosine kinase 3 (FLT3) mutations account for around 30% of all AML cases. FLT3 is a transmembrane receptor with important roles for hematological cells. The mutations will cause over-activation of signaling pathways such as PI3K, RAS, and STAT5. AD80 has been described as a multikinase inhibitor and previous data from our group has shown that treatments with AD80 decreased cell proliferation and clonogenicity, induced apoptosis, and inhibited the activation of different

proteins. The present study aims to further investigate the effects of the multikinase inhibitor. **Materials and methods:** For the study, AML FLT3-ITD cell lines MV4-11 and MOLM-13 were utilized. Flow cytometry was used to analyze apoptosis and cell cycle progression. Gene expression was performed by qPCR analysis and molecular docking was performed using the softwares Autodock Vina and Gold, and viability comparison between AD80, quizartinib, and midostaurin was performed by MTT assay. **Results:** AD80 treatments resulted in an increased subG1 cell population, confirming previous findings about it inducing cell death. The apoptosis assay using chloroquine was performed to investigate the autophagy found in early results, and it showed that the inhibition of autophagy causes apoptosis. AD80 decreased the expression of genes related to cell survival such as cyclins and increased the expression of genes related to cell cycle arrest, apoptosis, and autophagy. Lastly, the molecular docking showed that AD80 binds to the FLT3 protein on the same site as the drug quizartinib. Treatments with AD80 were also more effective in reducing cell viability than quizartinib and midostaurin treatments (all $p < 0.05$). **Discussion:** Treatments as low as 0.64 nM were able to induce cell death and increase subG1 populations, evidenced by cell cycle analysis. Previous results confirmed that AD80 induced autophagy in FLT3-ITD cell lines, so chloroquine was used as an autophagy inhibitor to further investigate the process. Similarly to other FLT3 inhibitors, results showed that autophagy happens as a cell protector, hence when it is inhibited the apoptosis levels increase. qPCR confirmed what was found in the protein expression analysis from previous data, in which pathways related to cell survival and cell proliferation were downregulated and pathways related to cell cycle arrest, cell death, and autophagy were overexpressed. When it comes to the protein binding analysis, AD80 was able to form bonds with more residues in the site of action when compared to quizartinib, which could justify that AD80 was nearly twice as potent as quizartinib in both cell lines. **Conclusions:** AD80 exhibits antineoplastic effects affecting different cell processes, highlighting its potential as a treatment for FLT3-ITD AML patients. **Funding:** Supported by FAPESP, CNPq, and CAPES.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.457>

DOENÇA RESIDUAL MENSURÁVEL POR CITOMETRIA DE FLUXO MULTIPARAMÉTRICA É VIÁVEL E DETERMINA RISCO PROGNÓSTICO DINÂMICO EM PACIENTES DE UMA COORTE BRASILEIRA DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

LO Marani^{a,b}, AFO Costa^c, PS Scheucher^a,
JL Schiavinato^a, CAO Rojas^d, MIA Madeira^a,
K Pagnano^e, BK Duarte^e, ABF Gloria^f,
E Nunes^g, M Higashi^h, S Freemanⁱ, F Traina^a,
EM Rego^j, LL Figueired-Pontes^{a,b}

^a Divisão de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular, 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 Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto (FUNDHERP), Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

^c Division of Hematology and Oncology, Department of Medicine, UAB Comprehensive Cancer Center, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, United States

^d Laboratório de Investigação Médica (LIM31), Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP, Brasil

^e Centro de Hematologia e Hemoterapia (Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

^f Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

^g Divisão de Hematologia, Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brasil

^h Hospital Amaral Carvalho (HAC), Jaú, SP, Brasil

ⁱ Clinical Immunology Service, Institute of Immunology and Immunotherapy, University of Birmingham, Birmingham, Reino Unido

^j Divisão de Hematologia e Hemoterapia, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP, Brasil

O monitoramento da Leucemia Mieloide Aguda (LMA) é uma estratégia de avaliação prognóstica para identificar Doença Residual Mensurável (DRM). Indica-se o estudo de DRM por métodos moleculares em casos com mutações NPM1 /translocações tipo *core-binding factor*; mas a citometria de fluxo multiparamétrica (CFMP) é aplicável a mais de 90% das LMAs e preditora do sucesso terapêutico. Diante da escassez no acesso a métodos moleculares em países em desenvolvimento, um protocolo de determinação de DRM na rotina laboratorial é uma necessidade não atendida. Objetivamos implantar um protocolo de DRM por CFMP para LMA e avaliá-lo quanto à sua eficiência e como fator prognóstico adicional à estratificação de risco clássica. Foram incluídos 191 pacientes com LMA *de novo* ou secundária à síndrome mielo-displásica, entre 18 e 65 anos (09/2015 a 02/2023), com remissão morfológica completa após tratamento com 1 ou 2 ciclos de indução (ciclo 1:3 dias de daunorrubicina 60 mg/m² e 7 dias de citarabina 200 mg/m²; ciclo 2:3 dias de daunorrubicina 60 mg/m² e 6 dias de citarabina 1 g/m² 2x/dia). Na Consolidação foi administrada no ciclo1:citarabina 1 g/m² 2x/dia, 6 dias e no ciclo2: idem 1 ou transplante de Medula Óssea (MO) autólogo com condicionamento BuCy. Os pacientes foram estratificados (ELN2017*-exceto mutações TP53 ou ASXL1) de acordo com cariótipo, testes moleculares e coleta de dados clínicos. As DRMs 1, 2 (Pós-indução) e 4 (Pós consolidação), foram avaliadas com: CD45, CD34, CD117, CD33, CD38, CD19, CD123, CD7, CD56, CD13, CD11b, CD14, CD64, CD300e, CD15, CD133 e HLA-DR. Utilizamos a abordagem de LAIPs e DfN, comparando dados de MO saudável e diagnóstico e sendo DRM+ a frequência de células em CD45⁺ ≥ 0,1% (mínimo 1 fenótipo anormal). Analisamos Sobrevida Global e Livre de

Recaída (SG e SLR) e Incidência Cumulativa de Recaída (ICR) - software R ($\alpha = 5\%$). Não foram encontradas associações entre DRM+ e idade, leucócitos, % de blastos, subtipo morfológico e alterações citogenéticas. Observou-se 21% de DRM+ na DRM1, 13% na DRM2 e 12,5 % na DRM4. Na DRM1, a frequência de DRM+ para pacientes de risco baixo, intermediário e alto foi: 46,5%, 33,4%, 20,1% e nas DRMs 2 e 4, 33,4%/ 38,9%/ 27,7% e 48,8%/ 48,8%/ 14,4%, respectivamente. Globalmente as DRMs foram definidas como LAIPs ou DfN em 72,3% e 27,7% das amostras. A expressão de CD56 foi a mais frequente (22%), seguida por alterações em CD34/CD13 (21%) e CD33 (17%). DRMs negativas foram mais frequentes em pacientes com NPM1^{mut} (DRM1, 69,7%) do que em FLT3-ITD (15,2%). A DRM+ após o 2º ciclo de Indução implicou em maior risco de óbito (HR = 1329 (IC;75,16-235022), $p = 0,002$), maior ICR (44,5% em 30 meses, $p = 0,033$) e menor SG (4,4 meses, $p = 0,018$) no risco intermediário. A detecção de DRM+ não se associou aos riscos favorável e alto. Nossos achados demonstram a padronização da DRM por CFMP em uma população brasileira com tratamento único reprodutível usando painel racional com número limitado de marcadores. A detecção de fenótipos ao diagnóstico (LAIP) é mais útil do que os fenótipos semelhantes a DfN, embora sua combinação tenha validade o tubo proposto como “consenso”, aplicável a todos os casos a despeito do fenótipo inicial. Em pacientes de risco intermediário, o resultado da DRM por CFMP se mostrou fator de risco independente para SG. Sendo este grupo correspondente à cerca 1/3 dos casos, comumente com cariótipo normal e desfechos variáveis, a identificação de fatores prognósticos adicionais e dinâmicos tem grande utilidade e pode guiar as decisões terapêuticas. Por fim, a identificação dos fenótipos de DRM definidos neste protocolo pode contribuir na busca por alvos terapêuticos para erradicação das células leucêmicas resistentes.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.458>

CARACTERIZAÇÃO DOS EFEITOS ANTINEOPLÁSICOS DA CEFALOCROMINA EM MODELOS CELULARES DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

CSM Serra ^a, HP Vicari ^a, GC Lima ^a, K Lima ^b, MCD Nascimento ^b, EM Rego ^b, MJP Ferreira ^c, LV Cost-Lotufo ^a, JA Machad-Neto ^a

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

^b Laboratório de Investigação Médica em Patogênese e Terapia Dirigida em Onco-Imuno-Hematologia (LIM-31), Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP, Brasil

^c Departamento de Botânica, Instituto de Biociências, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é uma neoplasia hematológica maligna que se origina de mutações em células tronco hematopoéticas afetando os precursores da

linhagem linfóide. A taxa de refratariedade e de recaída em adultos com a doença aos tratamentos atuais ainda é alta, sendo assim que novas opções de tratamento ainda são necessárias. Com relação à terapia farmacológica, os produtos naturais fazem parte de um grupo importante no tratamento da LLA, tendo como exemplos consolidados os alcalóides da Vinca, a doxorubicina e a citarabina. A cefalocromina é um composto derivado da fermentação do fungo *Cosmopora vilior*, que apresenta atividade antiproliferativa e citotóxica por meio da parada do ciclo celular em células A549 (células de câncer de pulmão humano). Desta forma o presente estudo tem como objetivo investigar o potencial antineoplásico da cefalocromina em um amplo painel de linhagens celulares derivadas de LLA. **Métodos:** As linhagens celulares Jurkat, MOLT-4, CEM, NALM6, Namalwa, Daudi, Raji, SUP-B15 e REH foram expostas ao veículo e a concentrações crescentes de cefalocromina ou venetoclax (0.001 to 20 μM) por 72 h. O composto venetoclax, inibidor BCL2 foi utilizado como fármaco de referência. Posteriormente as células Jurkat, NALM6 e REH foram utilizadas em experimentos dependentes de concentração e tempo (24, 48, e 72 h). O ensaio *methylothiazoletrazolium* (MTT) foi realizado para determinar a viabilidade celular. A concentração inibitória de 50% (CI50) foi estabelecida por regressão linear e a análise estatística empregada foi ANOVA seguida de pós-teste de Bonferroni e correlação de Spearman utilizando o software GraphPad Prism. Os valores de $p < 0.05$ foram considerados significantes. **Resultados:** O tratamento com cefalocromina reduziu significativamente a viabilidade de todas as linhagens celulares derivadas LLA, de forma dependente de concentração. Os valores de CI50 para a cefalocromina ficaram dentro do intervalo de 1.3 a $>20 \mu\text{M}$ no tratamento por 72 h, e os do venetoclax de 0.003 a $18.8 \mu\text{M}$. Na análise de correlação, não houve associação entre os valores da CI50 dos compostos cefalocromina e venetoclax. ($r = -0.13$, $p = 0.74$), indicando ausência de resistência cruzada e sugerindo mecanismos de ação distintos entre os compostos. Além disso, ambos cefalocromina e venetoclax mostraram efeito tempo-dependente para a viabilidade celular ($p < 0.05$). **Conclusão:** Os resultados mostraram um potencial perfil citotóxico para a cefalocromina nos modelos celulares de LLA testados. Levando-se em conta o histórico de sucesso de compostos naturais na terapia de leucemias agudas, é de grande interesse estudos futuros para desvendar os mecanismos de ação da cefalocromina neste contexto. **Apoio:** FAPESP, CNPq and CAPES.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.459>

MORTALIDADE PRECOCE EM LEUCEMIAS AGUDAS: ANÁLISE DOS PACIENTES COM ATÉ 30 DIAS DE DIAGNÓSTICO

DS Medeiros^a, MHF Nascimento^a,
RDA Soares^a, MFLD Santos^b, ML Valadares^a,
EMS Paiva^a

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

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

Objetivos: Analisar a taxa de mortalidade precoce, neste estudo definiu como até 30 dias de diagnósticos de Leucemia Aguda, e a distribuição de acordo com a idade dos pacientes que residiam no Rio Grande do Norte. **Material e métodos:** O estudo possui abordagem quantitativa, prospectiva, descritiva e analítica. Incluindo pacientes de todas as idades, com diagnóstico de leucemia aguda no Rio Grande do Norte, entre setembro de 2020 a julho de 2023, acompanhados através do projeto de pesquisa “Análise clínica-epidemiológica dos portadores de doenças hematológicas”. Foram coletados os dados através de entrevista com os pacientes e prontuários e exames complementares nos hospitais do estado que tratam leucemia aguda. **Resultados:** A taxa de mortalidade de pacientes com até 30 dias de diagnóstico foi de 23,4%, 22 óbitos para um total de 94 casos registrados. Sendo que 54,5% desses óbitos estão entre 61 a 80 anos, 23,7% estão entre 41 e 60 anos, 18,2% estão entre 19 e 40 anos. Em relação ao tipo de leucemia aguda 81,8% dos óbitos está relacionado a Leucemia Mieloide Aguda não M3, 13,6% a Leucemia Linfóide Aguda B. Ademais, um dos principais fatores para definir o prognóstico, através do exame de citogenética, não foi possível de realizar em todos os pacientes, pois faltou a informação do exame, assim dos 22 pacientes apenas 4 fizeram, sendo 3 normais e 1 com $t(8;21)(q22;q22.1)$. **Discussão:** O prognóstico da doença, geralmente, é condicionado por fatores como idade e subtipo leucêmico. Entretanto, nesse caso o diagnóstico tardio e o tratamento de suporte inadequado podem ser fatores que alteram a taxa de sobrevida. Não obstante, observa-se que a maioria dos pacientes que foram a óbito até 30 dias de diagnóstico apresentam um fator de mau prognóstico, nesse caso ter acima de 60 anos. Pacientes idosos são, comumente, mais suscetíveis a infecções secundárias e têm uma pior resposta ao tratamento quando comparado aos mais jovens. Ademais, a necessidade de investigação diagnóstica aprimorada, especialmente no que se refere aos exames de citogenética para a correta classificação do subtipo leucêmico. A baixa proporção de pacientes que realizam esse tipo de exame sugere a importância de ampliar sua disponibilidade no sistema público de saúde e utilização, pois essa informação é crucial para definir abordagens terapêuticas mais precisas e eficazes. **Conclusão:** A elevada taxa de mortalidade precoce encontrada na amostra é preocupante e apontada para a possibilidade de que o diagnóstico tardio possa ser crucial para esse resultado. O atraso na detecção da doença pode resultar em perda de oportunidades terapêuticas e maior comprometimento do estado de saúde dos pacientes. É fundamental que ações sejam implementadas para a conscientização da população e capacitação dos profissionais de saúde, visando o diagnóstico precoce e o encaminhamento adequado dos pacientes suspeitos. Com esse intuito, é necessário a implementação de fluxos de atenção e encaminhamento e o fortalecimento da rede de cuidado e atenção à saúde integral para esses pacientes a fim de proporcionar o adequado acompanhamento. Por fim, chama-se a atenção a predominância de pacientes idosos entre os óbitos ocorridos até 30 dias após o diagnóstico. Essa constatação sugere que essa faixa etária

merece atenção especial no manejo clínico da leucemia aguda. Abordagens terapêuticas adaptadas às necessidades e fatores protetores dos pacientes idosos podem contribuir para melhorar a sobrevida.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.460>

MORTE ENCEFÁLICA EM LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA RECIDIVADA

EW Silva^a, AC Molon^a, MFL Pezzi^a,
AH Schuck^a, TS Hahn^a, BK Losch^a,
LM Lorenzini^a, LV Calderan^a, A Kittel^b,
KCN Corbellini^b

^a Universidade de Caxias do Sul (UCS), Caxias do Sul, RS, Brasil

^b Hospital Geral de Caxias do Sul, Caxias do Sul, RS, Brasil

Introdução: A leucemia promielocítica aguda (LPMA) representa 5 a 20% das leucemias mieloide aguda, sendo causada pela mutação t(15;17), produzindo a proteína PML-RARA, a qual interfere no metabolismo celular. A LPMA tem como diferencial dos demais subtipos a alta mortalidade precoce associada a sangramentos. **Objetivo:** Relatar o caso de uma paciente que evoluiu com segunda recaída em medula óssea (MO), porém indo a óbito por morte encefálica devido complicações de uma leucemia promielocítica recidivada. **Relato de caso:** Adolescente do sexo feminino, 18 anos, procedente de Dourados, MS, com diagnóstico de LMA M3 em 2018. Realizou protocolo PTHEMA, com recaída em outubro de 2021 em Sistema Nervoso Central (SNC) e MO, sendo então associado trióxido de arsênico e posteriormente transplante de células tronco hematopoéticas (TCTH) autólogo, seguindo acompanhamento com mielograma e quantificação de PML-RARA. Todavia, em junho de 2023 viajou para a Serra Gaúcha com sua família, quando iniciou com diversos hematomas pelo corpo associado a sangramento gengival espontâneo. Em seus exames iniciais, observou-se pancitopenia, sendo internada em hospital terciário. Nova imunofenotipagem de MO foi compatível com LMA M3 com 83,4% de acometimento. Dessa forma, optou-se pela realização de tretinoína (ATRA), enquanto aguardava compra do trióxido de arsênico. Contudo, durante a internação, a paciente apresentou neutropenia febril com foco pulmonar, tendo necessidade de intubação orotraqueal e antibioticoterapia. Iniciado corticoide devido possível síndrome do ATRA, posteriormente havendo melhora dos parâmetros pulmonares. Evoluiu com piora neurológica, com tomografia de crânio evidenciando hemorragia intracraniana extensa, com midríase fixa e ausência de reatividade supraespinal. A complementação diagnóstica foi compatível com morte encefálica. **Discussão:** A fisiopatologia da LPMA baseia-se na produção errônea da proteína PML-RARA, a qual bloqueia a diferenciação celular ao mesmo tempo em que previne a apoptose e permite a proliferação de progenitores leucêmicos. A coagulação intravascular disseminada (CIVD) é a principal complicação aguda da LPMA que, quando não tratada a tempo, evolui com sangramento pulmonar e/ou cerebral em até 40% dos pacientes. Por esse

motivo, assim que houver achados suficientes para o diagnóstico presuntivo, a tretinoína deve ser iniciada para induzir a maturação celular e tentar frear a coagulopatia. Quando o diagnóstico de certeza for firmado, deve-se iniciar o tratamento pleno com o uso de quimioterápicos associados. Nos pacientes refratários, o ATRA pode ser repetido com o uso de trióxido de arsênio como resgate, idealmente seguido com TCTH. O gentuzumabe ozogamicina também pode ser utilizado quando disponível. **Conclusão:** Apesar da LPMA ter um curso clínico sombrio quando não identificada precocemente, os esquemas terapêuticos possibilitam uma taxa de cura significativa, com 98% de sobrevida sem doença em grupos de baixo risco. Por conseguinte, após o controle da doença, devemos atentar para possíveis recidivas tumorais, já que podem se apresentar como episódios de sangramento fatais.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.461>

LEUCEMIA CUTIS COMO APRESENTAÇÃO DE RECIDIVA PRECOCE DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA – RELATO DE CASO

LV Silva^a, MLRC Andrade^a, MGM Pinheiro^a,
PA Silva^a, RGM Teixeira^a, MC Carvalho^a,
AM Vanderlei^b, LBC Fontes^a, MFH Costa^{a,b},
MCB Correia^{a,b}

^a Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE), Recife, PE, Brasil

^b Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (HEMOPE), Recife, PE, Brasil

Introdução: Leucemia Cutis ou cutânea ocorre pela infiltração de pele por leucócitos neoplásicos que podem ser secundários à leucemia linfocítica crônica (LLC) ou leucemia mieloide aguda (LMA). Em pacientes que possuem síndrome mielodisplásica as lesões podem ser o primeiro indicativo de sua conversão em leucemia. Ocorre geralmente na doença avançada e pode ser um indicativo de sua conversão em leucemia. Esse tipo de alteração pode ocorrer antes da alteração hematológica, durante a doença ou como um indicador de recidiva da doença. **Relato de caso:** Paciente sexo feminino, 55 anos, diabética, hipertensa, esquizofrênica e filha adotiva sem HLA aparentado. Apresentava fraqueza, perda de peso acentuada e dificuldade de deambular. Hemograma Hb:7,3, Ht:23, Leucócitos 2.500 (9% de blastos hipogranúlicos, alguns com bastonetes de Auer). O mielograma exibia medula hiper celular, infiltrada por 53% de células imaturas com bastonetes de Auer. Imunofetipagem: CD13, CD33, CD34, CD45, CD64, CD117 e HLADR positivos; CD3cy, CD79a negativos. Compatível com LMA com mínima diferenciação. Iniciado tratamento padrão com indução com Citarabina e Daunorrubicina, posterior consolidação com high-dose de Citarabina com boa resposta e remissão medular, recebendo a paciente alta hospitalar. Após 2 meses do último ciclo de quimioterapia a paciente retornou devido a presença de lesões dermatológicas disseminadas, ao exame físico: Descorada, lesões cutâneas papulares, acastanhadas, bordos delimitados, algumas ulceradas, não pruriginosas, acometendo membros inferiores, superiores e couro cabeludo. Imuno-histoquímica da biópsia

de lesão cutânea foi positiva para mieloperoxidase, CD45 (clone UCHL1), CD68 (clone KP1); resultado inconclusivo para CD4 (clone 4B12) e TDT (clone EP266), pesquisa para mutações FLT3 ITD e FLT3 TKD foram negativas; dessa forma, o perfil imuno-histoquímico associado aos achados morfológicos e contexto clínico, favoreceram o diagnóstico de leucemia cutis. Conclui-se que se tratava de uma recaída precoce com o aparecimento de lesões cutâneas e infiltração medular por blastos. Iniciado novo tratamento sem melhora clínica e posterior óbito por complicações por aplasia medular secundária. **Discussão:** A importância deste relato, caracteriza-se por ser doença rara e de mau prognóstico, com baixa sobrevida entre 7 a 12 meses, conforme desfecho clínico do relato e que pode ocorrer em diferentes estágios da doença. São de importante destaque a correta orientação dos possíveis sinais de recidiva da doença, além da apresentação dermatológica das lesões cutâneas nodulares, papulares, acastanhadas ou eritemato violáceas que permitem a suspeita clínica para o diagnóstico histológico precoce, evitando atrasos no tratamento. Conforme literatura vigente, o tratamento da doença é sistêmico, com quimioterapia sendo discutível o tempo de sobrevida diante desses casos.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.462>

ESTUDO RETROSPECTIVO DE LEUCEMIAS AGUDAS POR CITOMETRIA DE FLUXO

IAF Bahia^a, GHM Oliveira^b, O Cabra-Marques^c, AD Luchessi^a, APR Neta^a, RD Lima^a, FCM Theodoro^a, RE Martins^a, TMM Oliveira^d, GBC Junior^{a,b}

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

^b Hemocentro Dalton Cunha (HEMONORTE), Natal, RN, Brasil

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

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

Objetivo: As principais leucemias agudas (LAs) são as linfoides (LLA, B ou T) e mieloides (LMA), além das bidiferenciadas (LAB) e indiferenciadas (LAI), que são mais raras. Essa variação reflete na terapêutica, exigindo métodos para caracterizar essas leucemias. Assim, métodos como a imunofenotipagem por citometria de fluxo (ICF), multiparamétrica e quantitativa, auxiliam no acompanhamento dessas neoplasias. O objetivo deste trabalho é realizar um estudo retrospectivo da imunofenotipagem de 985 pacientes com LAs. **Metodologia:** Análise da imunofenotipagem de LAs, utilizando marcadores direcionados a antígenos linfoides (B, T e NK) e mieloides, entre outros relacionados à imaturidade celular. Ao mesmo tempo, todos os dados foram correlacionados usando abordagens estatísticas avançadas pelo R 4.3.0, envolvendo randomforest, análise de componentes principais (PCA) e múltiplas correlações. **Resultados:** Foram analisados 985 casos de LAs entre 2010 e 2022, incluindo 266 LLA-B, 57

LLA-T e 662 LMA. Quanto ao padrão imunofenotípico, evidenciou-se a capacidade do ICF em distinguir os principais grupos e subgrupos de LAs. **Discussão:** Destacamos os principais marcadores para definir o padrão imunofenotípico e o aspecto de cada uma das principais leucemias agudas, comparando nossa incidência no Rio Grande do Norte com a literatura. As LLA-B foram analisadas com base na intensidade de expressão ou ausência de marcadores, em LLA-pro-B, ou linfoma leucemizado, (CD19, HLA-Dr, CD34 e TdT), LLA-comum (CD10, CD19, cCD79a, cCD22, HLA-Dr, TdT e CD34), LLA pré-B (cIgM, CD19, HLA-Dr, cCD79a, cCD22 e CD10) e LLA-B-Madura (sIgM+, sCD22, CD10+/-, CD20 e kappa ou lambda). As LLA-T foram analisadas no mesmo formato e subdivididas em pré-LLAT (CD7, cCD3, HLA-Dr, CD34 e TdT), LLA-T intermediárias (CD1a, CD2, CD7, cCD3, TdT e HLA-Dr associadas a CD4+/CD8+) e LLA-T medulares (CD4 ou CD8, sCD3, CD1a, TdT, HLA-Dr e CD34). Também foi possível observar a expressão aberrante de antígenos mieloides nas LLAs B e T, como CD13 e CD33, principalmente relacionados a LLA no contexto do rearranjo KMT2A com switch de linhagem. Além dos receptores CD71 e CD25 (RIL-2), que são relatados no contexto da LLA BCR/ABL+, sendo uma de suas características a presença do cromossomo Filadélfia. Nas LMAs analisadas, os subtipos mais observados foram aqueles com menor diferenciação e monocíticos. Também foi observada expressão de CD15, indicativo de assincronismo de maturação, além da aberrância fenotípica de antígenos linfoides em alguns casos, predominantemente CD7, sendo seguido destes os antígenos CD2 e CD5, intimamente associados à SMD, o CD19, associado à presença da mutação NPM1, e o CD56, menos frequente. Além disso, a LLA foi mais frequente em crianças e homens, enquanto a LMA em adultos e mulheres em geral, com incidência predominante em homens entre os pacientes adultos. **Conclusão:** Quando aplicada corretamente, a ICF pode ter grande impacto no diagnóstico, classificação e análise prognóstica de processos neoplásicos.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.463>

TROMBOCITEMIA ESSENCIAL PROGREDINDO PARA LEUCEMIA AGUDA DE FENÓTIPO MISTO T/MIELOIDE: RELATO DE CASO

BM Borges, IAS Plentz, FC Domingos, GF Colli, IA Siqueira, IZ Gonçalves, MB Carneiro, NS Castro

Fundação Pio XII, Hospital de Amor de Barretos, Barretos, SP, Brasil

Introdução: A Trombocitemia Essencial (TE), uma Neoplasia Mieloproliferativa Crônica (NMP) caracterizada pela proliferação clonal na medula óssea de megacariócitos com maturidade morfológica variável e eficiência hematopoiética, é causa de trombocitose em sangue periférico e manifesta-se com quadros trombóticos e/ou hemorrágicos. A evolução para leucemia aguda é um evento raro. **Objetivo:** Relatar caso de paciente portadora de TE com progressão para leucemia aguda. **Relato:** H.A.P.B, feminina, 59 anos, deu entrada em primeira consulta com diagnóstico estabelecido de TE JAK2

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 leucemia 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/ 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 Leucemia 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 GBLTI 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>

RECONHECIMENTO DE LLA PH-LIKE COM A INTEGRAÇÃO DOS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS: EXPERIÊNCIA EM PEDIATRIA

BP Nasr, NS Santosnan, 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

Objetivo: A leucemia linfóide aguda de precursor B (LLA-B) apresenta marcadores citogenético-moleculares com impacto prognóstico bem definidos. A LLA Ph-Like é um subgrupo geneticamente heterogêneo, classicamente de linhagem B, caracterizado pela hiperexpressão do gene CRLF2, em 50% dos casos, e por rearranjos gênicos e mutações com desregulação das vias de sinalização JAK/STAT, e hiperativação das vias de tirosinaquinase. Em países em desenvolvimento, o maior desafio para esse subgrupo ainda está relacionado ao acesso às técnicas para o diagnóstico preciso. A citometria de fluxo (CF) e de extrema importância no diagnóstico de LLA, na determinação de doença residual mínima e na busca de marcadores para alvo terapêutico. A hiperexpressão de CRLF2 pode ser investigada por CF e os rearranjos com CRLF2, através de diferentes métodos moleculares como RT-PCR, FISH e sequenciamento de nova geração (NGS). Descrevemos nossa experiência no diagnóstico de LLA Ph-Like, com a triagem pela hiperexpressão de CRLF2 na CF. **Material e método:** Estudo retrospectivo de revisão de pacientes de uma única instituição com diagnóstico de LLA e hiperexpressão de CRLF2 (10^2 - 10^3) por CF, associado a alterações no gene CRLF2 confirmados por teste molecular. **Resultados:** No período de abril/2015 a maio/2023, a expressão celular de CRLF2 foi analisada por CF em 145 casos de LLA; as análises foram realizadas em toda população, incluindo os casos com Síndrome de Down (SD), como controle positivo. Cinco pacientes apresentaram hiperexpressão de CRLF2; destes, dois com SD, sendo um caso com rearranjo CRLF2::P2RY8 e outro sem avaliação molecular devido ausência de material disponível. Os outros três pacientes, não SD, correspondentes à 2% da amostragem, também apresentaram o rearranjo CRLF2::P2RY8 detectado por NGS ou RT-PCR, confirmando o diagnóstico de LLA Ph-Like. Os três casos com hiperexpressão de CRLF2 na CF e rearranjo CRLF2::P2RY8, apresentaram os seguintes imunofenótipos: LLA-B comum, LAFM B/mieloide e LLA pré-B; não foram encontradas outras alterações genéticas moleculares em nenhum dos casos; todos apresentaram DRM negativa ao final da indução; dois estão vivos sem doença e um caso ainda em tratamento. **Discussão e conclusão:** A correlação entre imunofenotipagem e perfil genético-molecular define subtipos distintos de LLA, com impacto nas decisões terapêuticas e prognóstico. A CF é um método rápido, fácil e de baixo custo para detecção de hiperexpressão de CRLF2, factível de ser incorporada na prática clínica como preditor de alterações genéticas e subtipos moleculares, na suspeita de espectro de LLA Ph-like. Portanto, a pesquisa da hiperexpressão de CRLF2 por CF poderia ser incorporada ao painel imunofenotípico diagnóstico como ferramenta de *screening*, para suspeita na

identificação com maior rapidez do subgrupo Ph-like, além da perspectiva futura de possível alvo terapêutico.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.466>

NOVA CLASSE DE INIBIDORES DE MICROTÚBULOS: CICLOPENTA[B]INDOL EXIBE EFEITOS ANTILEUCÊMICOS

HP Vicari^a, RC Gomes^b, K Lima^{a,c}, NO Rossini^d, LBL Miranda^a, MTR Junior^b, MVB Dias^d, LV Cost-Lotufo^a, F Coelho^b, JA Machad-Neto^a

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

^b Departamento de Química Orgânica, Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

^c Laboratório de Investigação Médica em Patogênese e Terapia Dirigida em Onco-Imuno-Hematologia (LIM-31), Departamento de Clínica Médica, Divisão de Hematologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP, Brasil

^d Departamento de Microbiologia, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

Objetivos: Em estudos anteriores, nosso grupo de pesquisa identificou um composto sintético inédito derivado da classe dos ciclopenta[b]indóis que apresentou citotoxicidade seletiva em modelos celulares de leucemia promielocítica aguda através da interrupção da dinâmica de microtúbulos. No presente estudo, nós expandimos a investigação dos efeitos celulares e moleculares do ciclopenta[b]indol C2 sobre o fenótipo leucêmico de um amplo painel, molecularmente heterogêneo, de linhagens celulares de leucemias agudas. **Material e métodos:** Um painel contendo 13 linhagens celulares de neoplasias mielóides e 12 linfóides foi utilizado. As linhagens Kasumi-1, MV4-11, Jurkat e Namalwa foram selecionadas para análises adicionais detalhadas. Dois enantiômeros de C2 foram utilizados (C2E1 e C2EB). A viabilidade celular foi avaliada por MTT e a clonogenicidade por ensaio de formação de colônias. Por citometria de fluxo foram avaliados a apoptose (marcação com anexina V/iodeto de propídio [IP]) e o ciclo celular (marcação com IP). A morfologia celular foi avaliada por coloração H&E e microscopia óptica. Os marcadores moleculares de proliferação (STMN1), apoptose (PARP1) e dano ao DNA (γ H2AX) foram investigados por Western Blot. Experimentos de re-docagem e docagem molecular dos ligantes colchicina, C2E1 e C2EB foram realizados utilizando os dímeros de α/β -tubulina como receptor (PDB:4O2B) através dos softwares Autodock Vina e Gold. As análises estatísticas foram realizadas por ANOVA e pós-teste de Bonferroni. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo. **Resultados:** O C2E1 apresentou alta citotoxicidade em células malignas do sangue e apenas 4 das 25 células foram consideradas resistentes ao composto ($IC_{50} > 50 \mu M$). O C2EB não apresentou atividade citotóxica considerável nos modelos testados e 19

das 25 linhagens foram consideradas resistentes. As análises de docagem molecular indicam que apenas o C2E1 apresenta maior sobreposição na região de ancoramento do anel A da colchicina, o que pode ser a causa para baixa atividade do C2EB. Sendo assim, apenas o composto C2E1 foi utilizado nos ensaios posteriores. O C2E1 apresentou efeito citotóxico dependente de concentração e tempo (IC50 variou de 1,8 a 31,5 μ M em 72 h). Em células de leucemia aguda, o composto C2E1 diminuiu a clonogenicidade, induziu apoptose, resultou no acúmulo de células em subG1 e parada do ciclo celular na fase G2/M após 48 h de exposição ao fármaco (todos $p < 0,05$). As análises morfológicas indicaram aberrações mitóticas nas células tratadas. O C2E1 aumentou a fosforilação e reduziu a expressão de STMN1 e elevou a expressão de PARP1 clivada e γ H2AX. **Discussão:** Nossos resultados evidenciaram que o composto inédito derivado da classe dos ciclopenta[b]indóis reduziu a viabilidade de células de leucemia aguda. No cenário molecular, C2E1 reduziu marcadores de proliferação (STMN1) e induziu marcadores de apoptose (PARP1 clivada) e dano no DNA (γ H2AX). Portanto, o composto indólico C2E1 mostrou-se capaz reproduzir seu mecanismo de ação inicialmente caracterizado, sendo este o colapso mitótico gerado pela perturbação da dinâmica de microtúbulos. **Conclusão:** Nosso estudo apresentou evidências pré-clínicas de uma nova classe de inibidores de microtúbulos como potencial opção terapêutica em neoplasias hematológicas. **Apoio:** FAPESP, CNPq e CAPES.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.467>

FIVE-YEAR REAL-WORLD DATA ON AML RETROSPECTIVE STUDY FROM PUBLIC HEALTH CENTER IN BRAZIL

F Feistauer, MA Salvino, M Batista, LA Noblat

Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, Brazil

Introduction: Acute myeloid leukemia (AML) is a heterogeneous aggressive leukemia with poor prognosis. The standard remission induction regimen for medically eligible patients with AML consists of a backbone of cytarabine & an anthracycline ("7+3" therapy). Brazil is a large country with striking differences in climate, ethnic heterogeneity and socioeconomic factors. **Objectives:** To assess effectiveness (Eligible to the Next Treatment-ENT CR and sufficient performance status to the next treatment, PFS and OS) and security (Early Mortality) of cytarabine and anthracycline in a public health center in Salvador, Brazil. Subgroups analyzed were about FLT3 and NPM1 mutations, leukocytes ($>10,000$ or $<10,000$), platelets ($>20,000$ or $<20,000$), and transplanted or non-transplanted. **Methods:** It was a retrospective analysis of all the cases of non-promyelocytic AML diagnosed between 2018 and 2022 in the University Hospital Professor Edgar Santos of Federal University of Bahia, after being approved by the Ethics Committee of the hospital. Kaplan-Meier methods were used to determine the median of the time to OS and PFS. **Results:** A total of 45 patients were analyzed. Median age at diagnosis was 43 years (range, 16-69 years) with 62% females.

There were 21% and 11% patients with FLT3-ITD and NPM1 mutations, respectively. Only 14 patients had karyotype test (85% with normal karyotype). Regarding effectiveness, 52% of patients were eligible for the next therapy after complete remission (consolidation or stem cell transplantation). Refractory patients were 20%. Early (4 weeks) mortality was 28%. The median of PFS and OS were 3.6 and 8.2 months respectively. Patients with FLT3 mutation, platelet $< 20,000$ and leukocytes $< 10,000$ had poor outcomes. In AML patients after stem cell transplantation, PFS and OS were, respectively 20 and 43 months. Average waiting time for start induction therapy was 12 days. **Discussion:** Bone marrow transplantation is indicated as standard in consolidation for patients with intermediate or unfavorable cytogenetic risk. The performance of the BMT carried out by the Hospital das Clínicas de Salvador can be considered a differential service in the public context, since not all services perform this treatment. Effectiveness and safety results of this study, which evaluated induction with a 7+3 scheme in patients with AML in a public service in Salvador/Bahia, showed that 52% were eligible for the next treatment (complete remission and with performance), mediated survival progression-free time of 3.6 months, median overall survival of 8.2 months, and early mortality of 28% (61% due to septicemia). These results are consistent with other real-life studies in Brazil. **Conclusion:** The outcomes were consistent with the literature, adjusted for the population in question. Even with access to diagnostic tests (not common in Brazilian's health public centers), patients did not have access to targeted therapies, with the 7+3 regimen being the only treatment for fit patients. To achieve complete remission followed consolidation/transplantation is still the BEST scenarios in AML eligible patients, but the improvement of access to diagnostic and treatment is still an unmet need.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.468>

OS DESAFIOS DO TRATAMENTO DA LEUCEMIA AGUDA EM TESTEMUNHA DE JEOVA

JMD Nascimento^a, LC Afonso^a,
MJMD Nascimento^b, NP Rodrigues^b

^a Hospital Regional do Câncer de Passos (HRC), Passos, MG, Brasil

^b Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves (UNIPTAN), São João del Rei, MG, Brasil

Objetivo: Pacientes que negam hemotransfusões enfrentam grandes desafios na busca por centros que aceitam tratá-los e se deparam com situações de riscos ainda maiores de sangramento e anemia grave, diante da recusa do sangue e hemoderivados. Relatamos um caso atendido no HRC, após ser recusado em três serviços próximos de sua cidade de origem. **Materiais e métodos:** J.E.Z, 57 anos, previamente hígido, procedente de Araxá-MG, pertencente a religião Testemunha de Jeová, deu entrada em nosso serviço com astenia, palidez e taquicardia, apresentando anemia (Hb 8,0), plaquetopenia (12.000) e leucócitos em contagem normal, com 74% de

blastos em sangue periférico. Colhido imunofenotipagem, cariótipo e biologia molecular de medula óssea. Confirmado Leucemia Linfocítica Aguda B, Ph- e cariótipo normal. Realizado protocolo GRAALL para idoso. **Resultados:** Durante indução, apresentou neutropenia febril, anemia grave (Hb 4,0) e plaquetopenia menor que 10.000 por mais de 20 dias e hemartrose em joelho esquerdo. Foi respeitada a decisão de não transfundir. Após indução, recuperação medular com remissão morfológica e pesquisa de Doença Residual Mínima (DRM) negativa. **Discussão:** Diante da impossibilidade de transfundir e por se tratar de LLA Ph-, optamos por um esquema menos agressivo. Familiares e paciente cientes da gravidade, da possibilidade de óbito e de falha ao tratamento. Manteve o esquema e ficou clinicamente estável, retomando seu cotidiano. **Conclusão:** Há uma escassez de dados, estudos e relatos de tratamento de pacientes testemunha de jeová. A Comissão de Ligação com Hospitais (COLIH) oferecem suporte aos médicos e ao serviço de saúde, mas não demonstraram experiência no assunto e a decisão foi baseada na conversa com os familiares, expondo riscos e benefícios. Não utilizamos alfaopetina, mas prescrevemos o G-CSF. A dificuldade em lidar com uma prática incomum na hematologia, a falta de dados na literatura e o temido processo judicial dificultam a conduzir esses casos e, por isso, esses pacientes têm pouco acesso aos serviços de onco-hematologia.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.469>

PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DOS CASOS DE LEUCEMIA NO ESTADO DO PARÁ

LF Figueira, EZ Silva, SBS Sabino, RM Parente, RPS Benoá, NFC Silva

Universidade do Estado do Pará (UEPA), Belém, PA, Brasil

Objetivos: Analisar o perfil clínico-epidemiológico dos casos de leucemia no estado do Pará. **Materiais e métodos:** Constituiu-se como um estudo de caráter retrospectivo, transversal e descritivo, com abordagem quantitativa, realizado a partir de dados de 2013 a 2021 extraídos do DATASUS. Foram coletados os registros de diagnóstico de leucemias, designados conforme a Classificação Internacional de Doenças – C91, C92, C93, C94 e C95 –, no estado do Pará, agregados segundo variáveis epidemiológicas (sexo e faixa etária) e clínicas (diagnóstico detalhado, modalidade terapêutica, tempo até o início do tratamento e estabelecimento de tratamento). Tais dados foram tabulados no programa Microsoft Office Excel® 2016 e analisados por meio de estatística descritiva. **Resultados:** No período analisado de 9 anos, foram diagnosticados 1.722 casos de leucemia na população paraense, o que configurou taxa de incidência anual média de 2,2 casos por 100.000 habitantes. Houve predomínio relativo de novos casos entre homens (incidência média de 2,6) em comparação com as mulheres (1,9). Na faixa etária de 0 a 19 anos foi registrada a maior taxa de incidência média (3,7). Dentre os residentes,

diagnosticados e tratados no Pará (1.136), 50,5% e 48% tiveram como diagnóstico a forma linfóide e mielóide da leucemia, respectivamente. A principal modalidade terapêutica foi a quimioterapia (99,2% dos tratamentos). Em relação ao intervalo de tempo decorrido da data do diagnóstico até o primeiro tratamento, 42,1% iniciaram a terapia oncológica em até 30 dias; 57,9%, após 30 dias. O Hospital Ophir Loyola foi a principal unidade de referência, atendendo a 57,1% dos pacientes, seguido pelo Hospital Oncológico Infantil Octávio Lobo (28,2%) e pelo Hospital Regional do Baixo Amazonas (14,7%). **Discussão:** Percebe-se que as mulheres representam o grupo menos afetado quanto à taxa de incidência. A maior propensão de crianças e adolescentes ao diagnóstico leucêmico, se comparados a indivíduos com mais de 60 anos, pode refletir a transição epidemiológica ainda não concluída no Pará. O predomínio do uso da quimioterapia é esperado, pelo fato de abranger todos os tecidos do organismo, aumentando assim as chances de melhora clínica. Chama a atenção a taxa de pacientes admitidos para terapia após mais de 30 dias decorridos do diagnóstico, o que preocupa não só tendo em vista a piora do estado de saúde, como também a restrição das alternativas quanto ao tratamento, dada a potencial progressão do quadro clínico. Os hospitais de referência no tratamento oncológico situam-se na capital do estado e na região do Baixo Amazonas, pressupondo uma alternativa de qualidade e de emprego de tecnologia no manejo dos pacientes oncológicos atendidos nesses locais. **Conclusão:** Constatou-se que, no Pará, o segmento populacional relativamente mais afetado pela leucemia, considerando-se a taxa de incidência, é composto por indivíduos do sexo masculino, na faixa etária da infância e adolescência. Foram maioria os pacientes diagnosticados com leucemia linfóide, admitidos fora da janela temporal de até 30 dias para tratamento, submetidos à quimioterapia, tendo como unidade de referência o Hospital Ophir Loyola, em Belém.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.470>

NEOPLASMA BLÁSTICO DE CÉLULAS DENDRÍTICAS PLASMOCITÓIDES: UMA DOENÇA RARA E DE APRESENTAÇÃO HETEROGÊNEA

LPGOE Silva, LST Papinutto, JM Santos, ALBR Soares, MEMMV Ramos, CV Mendonça, AB Moreno, RD Portugal, CF Santiago

Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: Neoplasma blástico de células dendríticas plasmocitoides (BPDCN) representa menos de 1% dos neoplasmas hematológicos. A apresentação clínica é variável, com acometimento cutâneo na maioria dos casos. Não há consenso quanto ao tratamento e o prognóstico é reservado, com recaídas frequentes e baixa sobrevida global. **Objetivos:** Relatar os casos de BPDCN no Hospital Universitário

Clementino Fraga Filho (HUCFF) nos últimos 5 anos e revisar a literatura sobre esta doença rara e de apresentação heterogênea. **Materiais e métodos:** Realizada revisão de prontuário dos 2 pacientes com diagnóstico estabelecido de BPDCN nos últimos 5 anos no HUCFF com posterior revisão de literatura sobre o tema. **Relatos de casos:** Caso 1 - masculino, 76 anos, sem comorbidades, com surgimento de placas eritematosas em face, tronco, dorso e membros superiores, evoluindo em 3 meses para nódulos violáceos. Sem sintomas associados. Ao exame, linfonodomegalia generalizada e esplenomegalia. Exames laboratoriais com trombocitopenia, sem outras alterações. Ao estadiamento, apresentava ainda linfonodomegalia retroperitoneal de até 3 cm. Confirmado o diagnóstico de BPDCN pela biópsia de medula óssea (CD4 +, CD123 +, HLA-DR+, TCL1+). Iniciado protocolo BFM, com boa resposta inicial, mas com intercorrências clínicas graves e limitantes, que motivaram troca para protocolo Ewall do idoso e posterior palição, com evolução para óbito após progressão de doença. Caso 2 - masculino, 56 anos, previamente hígido, com massa cervical de crescimento progressivo há 9 meses ocupando cavum. Evoluiu com lesões cutâneas maculopapulares em dorso e abdome, além de nodulação violácea em membro superior esquerdo. Exame físico sem linfonodos ou organomegalias palpáveis. Hemograma sem alterações. Histopatológico de massa cervical confirmando o diagnóstico de BPDCN (BCL2 e CD56 difusamente positivos, E caderina +, CD2+, Ki67 90%. Negativos: LCA, CD20, PAX5, CD3, CD30, CD5, CD1a, S100, CD34, MPO, CD163, BCL6, TdT, MUM1, CKpool. CD4 não avaliável). Imunofenotipagem de medula óssea com 0,5% de células anômalas CD4+, CD123+, CD56+, CD304+, TCL1 +, TdT fraco. Iniciado tratamento com HyperCVAD, com redução expressiva da massa cervical e desaparecimento das lesões cutâneas. Em programação de transplante alogênico de medula óssea. **Discussão:** BPDCN pode se apresentar de forma heterogênea, com predomínio por lesões cutâneas, podendo estar associado a acometimento nodal, esplênico, de medula óssea ou sistema nervoso central. Predomina em homens com mediana de 53 anos ao diagnóstico. Os critérios diagnósticos têm ênfase na imunofenotipagem, com expressão de CD123 e outro marcador células dendríticas plasmocitoides, além de CD4 e/ou CD56; ou expressão de quaisquer 3 marcadores de células plasmocitoides com ausência da expressão dos marcadores negativos esperados (definidores de outras linhagens). Não há consenso quanto a tratamento específico, sendo preferíveis os regimes para leucemias agudas, com profilaxia de sistema nervoso central e consolidação com transplante alogênico de medula óssea. A despeito da resposta inicial, recaídas são frequentes e a sobrevida global permanece curta. **Conclusão:** Os dois casos relatados, em correlação com a epidemiologia, são do sexo masculino e com apresentação cutânea. Um com desfecho desfavorável e outro, em início de tratamento, com boa evolução. Trata-se de uma doença rara e agressiva, o que torna importante a suspeição clínica bem como manejo adequado.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.471>

PARP1 IS DIFFERENTIALLY EXPRESSED IN BCR-ABL P190+ ALL PATIENT SAMPLES AND TARGETING PARP INHIBITION INDUCES CELL DEATH COMPARABLE TO THAT OF TYROSINE-KINASE GOLDEN STANDARD IN PRE-CLINICAL MODELS

CB Machado ^a, WAS Ferreira ^b, FMCP Pessoa ^a, FAR Mell-Júnior ^c, AD Seabra ^c, RM Ribeiro ^d, MO Moraes-Filho ^a, MEA Moraes ^a, LEB Souza ^e, CFA Moreir-Nunes ^{a,f,g}

^a Department of Medicine, Pharmacogenetics Laboratory, Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos (NPDM), Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Brazil

^b Laboratory of Cytogenomics and Environmental Mutagenesis, Environment Section (SAMAM), Instituto Evandro Chagas (IEC), Ananindeua, Brazil

^c Molecular Biology Laboratory, Hospital Ophir Loyola (HOL), Belém, Brazil

^d Department of Hematology, Hospital Geral de Fortaleza (HGF), Fortaleza, Brazil

^e Centro de Terapia Celular (CTC), Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto (FUNDHERP), Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, Brazil

^f Department of Biological Sciences, Oncology Research Center, Universidade Federal do Pará (UFPA), Belém, Brazil

^g Rede Nordeste de Biotecnologia (RENORBIO), Universidade Estadual do Ceará (UECE), Fortaleza, Brazil

Objective: BCR-ABL1 p190 translocation represents a worse prognosis for acute lymphoblastic leukemia (ALL) patients, and development of new therapeutic approaches is of utmost importance to the oncologic routine. This study aims to evaluate the cytotoxic effect of inhibiting poly-ADP-ribose (PARP) in an ALL Philadelphia positive (Ph+) cell model and validate biomarker differential expression in patient samples. **Methodology:** Cell lines SUP-B15, Raji and Namalwa were screened for PARP1 expression through qPCR. Non-neoplastic cell line MCR5 was used as a control and ACTB was chosen as the housekeeping gene. Data was compared through one-way ANOVA followed by Bonferroni's post-test. Cells were then treated with either AZD2461, Imatinib or Doxorubicin through serial dilutions and, after 72 hours of treatment, cells were incubated with Alamar Blue and read for fluorescence. Viability results were analyzed through non-linear regression. Finally, samples from 31 p190+ ALL patients were quantified for PARP1 expression and compared to 10 healthy controls. The study was approved by the Ethics Committee of the Federal University of Ceará (5.207.521) and of the Ophir Loyola Hospital (9611320.0.0000.5550), informed written consent was obtained from the patient, being brought into the study only after accepting the terms, and all methods were carried out in accordance with Helsinki guidelines and regulations.

Statistical comparison went as previously described for qPCR analysis. All statistical analysis were made using GraphPad Prism (v. 5.01). **Results:** SUP-B15 considerably overexpresses PARP1 in comparison to both Raji and Namalwa, as well as to the control MRC5 ($p < 0.0001$), and treatment with AZD2461 showed cytotoxic activity comparable to that of Imatinib in SUP-B15, represented by an IC50 at 72 hours of treatment of 344.3 nM and 329.2 nM, respectively, while showing little to no efficacy when treating either of the remaining cell lines. Validation of biomarker in patient samples reveals an approximate 2-fold increase in PARP1 levels compared to healthy controls ($p < 0.01$). **Discussion:** The presence of BCR-ABL1 translocation is highly associated with increased chromosomal instability through intracellular accumulation of reactive oxygen species and promotion of non-conservative repair pathways. The major cytotoxic effect of AZD2461 over SUP-B15, in levels comparable to those of Imatinib, shows that ALL p190+ models seem to be over reliant on pathways that regulate genomic damage and minimize the instability brought by BCR-ABL1, specifically PARP. The overexpression of PARP1 in our experimental model reinforces its translational credibility due to the differential expression of PARP1 detected in p190+ ALL patient samples and sets PARP1 as a potential new target for therapeutic of BCR-ABL1 positive ALL. **Conclusion:** The use of PARPis shows great effect over the viability of ALL Ph+ models and PARP1 represents a potential new target for investigation in BCR-ABL1 positive tumors. However, studies with larger cohorts of patient samples, as well as in vivo investigations, are still necessary to further elaborate on this hypothesis.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.472>

VALOR PROGNÓSTICO DO PERFIL ANTIOXIDANTE SISTÊMICO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS PORTADORES DE LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA B EM TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO

JFG Orrutέα, MR Garbim, AGH Campos,
ACA Goulart, ACL Federige, BY Koizumi,
C Coradi, LL Smaniotto, MB Leite, ME Freitas,
MP Berny, RO Matos, RF Almeida, VP Silva,
C Panis

Universidade Estadual do Oeste do Paraná
(UNIOESTE), Cascavel, PR, Brasil

A quimioterapia citotóxica permanece como a principal opção de tratamento nas leucemias linfoides agudas pediátricas (LLA), as quais correspondem ao tipo mais comum de câncer infantil na faixa-etária de 0 a 14 anos. Nesse estudo avaliou-se o perfil antioxidante através da medida da capacidade total antioxidante plasmática de amostras de sangue periférico de 34 pacientes diagnosticados com LLA do tipo B durante as fases de indução, consolidação e manutenção do tratamento quimioterápico com o protocolo do Grupo Brasileiro de Leucemias na Infância GBLTI- 2009. Amostras de sangue periférico anticoagulado foram coletadas ao diagnóstico (D0) e durante a indução (fase inicial), consolidação e manutenção. Na

indução e consolidação, foram coletados e analisados os níveis de antioxidantes com um intervalo de 7 dias, sendo que na fase de indução foram agrupados em D0 (ao diagnóstico), D7, D14, D21 e D28, enquanto na fase de consolidação a estratificação foi realizada com grupos de 15 dias, no qual o D1 representa o início da consolidação e os demais foram agrupados em D7-14, D21-28, D35-42 e D46-D56. Por fim, ao final da quimioterapia, na fase de manutenção, no qual os agentes citotóxicos permanecem os mesmos, agrupou-se as amostras em D1 e após a cada 30 dias (D7-28 e D35-63), seguido por intervalo de 60 dias (D70-126, D133-182, D189-252) e ao final um grupo com intervalo de 120 dias (D252-370). As amostras foram centrifugadas a 4000 rpm por 5 minutos e o plasma obtido foi utilizado para avaliação da capacidade antioxidante total plasmática (TRAP) pela técnica de quimiluminescência de alta sensibilidade. Os níveis de antioxidantes foram elevados no D0 em relação ao D7 (28,68 - 1194,71 μM , $p = 0,0178$), sendo ainda maiores no grupo de alto risco (idade > 10 anos e/ou com contagem de células brancas > 50.000 células/ m^3 ao diagnóstico) em relação ao Baixo risco (253,79 - 1194,71 μM , $p = 0,0314$) e naqueles que evoluíram a óbito em comparação aos que sobreviveram (392,42 - 1194,71 μM , $p = 0,0278$). Além disso, durante a consolidação (56,14 - 352,05 μM , $p = 0,0001$) e manutenção (30,48 - 672,99 μM , $p = 0,0001$), houve redução significativa da capacidade antioxidante em relação a indução (28,68 - 1390,26 μM), alcançando níveis similares ao grupo controle (64,82 - 437,82 μM) no final do tratamento de manutenção. Esses achados sugerem que a variação da capacidade antioxidante total na LLA-B durante o tratamento quimioterápico é um parâmetro que possivelmente possa ser usado como preditor de prognóstico.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.473>

LEUCEMIA MEGACARIOCÍTICA AGUDA RECIDIVADA EM TRISSOMIA DO 21

EW Silva^a, JPF Giacomelli^a, MFL Pezzi^a,
BK Losch^a, AH Schuck^a, LV Calderan^a,
LM Lorenzini^a, TS Hahn^a, KCN Corbellini^b,
A Kittel^b, ACF Segatto^b

^a Universidade de Caxias do Sul (UCS), Caxias do
Sul, RS, Brasil

^b Hospital Geral de Caxias do Sul, Caxias do Sul, RS,
Brasil

Introdução: A síndrome de Down (SD) é a anomalia cromossômica mais comum entre todos os nascidos vivos. A condição é causada pela presença de um cromossomo 21 adicional ao genótipo, podendo levar a múltiplas alterações fenotípicas, inclusive predisposição à doenças oncológicas. Nestes pacientes a hematopoiese é frequentemente afetada em decorrência de sua maior vulnerabilidade genética, tais como doença mieloproliferativa transitória (TAM) durante o período neonatal e leucemias linfóide e mieloide aguda na infância, sendo o subtipo M7 o mais comum nessas crianças. **Objetivo:** Relatar o caso de Leucemia Megacariocítica Aguda em paciente com Trissomia do 21 e má resposta ao tratamento. **Relato do caso:** Menina, 4 anos, previamente com trissomia

do 21 e histórico de defeito do septo atrioventricular corrigido ainda quando lactente, permanecendo com insuficiência cardíaca congestiva residual. Buscou atendimento em hospital terciário devido fraqueza, palidez intensa e hipoatividade. Conforme hemograma inicial, apresentava hemoglobina de 2,0 g/dL, além de plaquetopenia e leucocitose com múltiplos blastos. Realizada imunofenotipagem de sangue periférico compatível com leucemia mieloide aguda M7, com cariótipo complexo: 48,XX,r(17)(p11.2q25),+21c,+21[20] / 47,XX,+21, sendo iniciado protocolo AAML 0431, negativando medula óssea em 1 mês, todavia, apresentou, em novas coletas, doença residual da medula (DRM) persistentemente positiva, sendo então utilizado citarabina semanal como forma de reindução. Todavia, voltou a apresentar blastos em sangue periférico. Como terapia de resgate, seguiu-se o protocolo FLAG, tendo intercorrência infecciosa grave por neutropenia febril, optando por diminuir a dose. Paciente obteve DRM negativa após primeiro ciclo de indução, mas após 3 ciclos houve reaparecimento de blastos no sangue periférico, sendo optado, então, por medidas de conforto exclusivo, evoluindo a óbito. **Discussão:** A SD usualmente manifesta-se com diversas malformações congênitas, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor e alterações da fisiologia usual. No aspecto hematológico, esses paciente costumam apresentar policitemia, macrocitose não relacionada à vitamina B12 e/ou leucopenia.. A leucemia mieloide associada à síndrome de Down (LMA-SD) é uma forma única de leucemia infantil, apresentando uma incidência 150 vezes maior nessas crianças em comparação a crianças com leucemia mieloide aguda sem SD na mesma faixa etária. Quanto ao tratamento, um dos protocolos preferenciais para o tratamento da LMA-SD atualmente é o AAML0431, visto que este inclui doses reduzidas de Daunorubicina para prevenção de cardiotoxicidade, condição presente em até 50% dos pacientes com SD. **Conclusão:** O manejo do ML-DS é complexo mas os resultados geralmente são excelentes, com uma sobrevida livre de eventos (EFS) em cinco anos de aproximadamente 90% dos casos; cenário contrário ao das crianças sem trissomia 21 portadoras de LMA, o qual apresenta um prognóstico bastante reservado. O tratamento, no entanto, está associado a uma significativa toxicidade, as quais podem ser intoleráveis quando combinadas com outras anomalias presentes nesses pacientes.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.474>

REMISSÃO ESPONTÂNEA DE LMA TP53 MUTADO: UM RELATO DE CASO

GMG Fontoura, AVN Amorim, RL Baptista,
ACAA Lima, RC Araújo, FM Nucci

Instituto D'Or de Ensino e Pesquisa (IDOR), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Objetivo: Relatar o caso de um homem de 68 anos com Leucemia Mieloide Aguda (LMA) portador de mutação TP53 e cariótipo complexo, não elegível para tratamento intensivo, que apresentou remissão espontânea da doença após recaída decorrente da interrupção do tratamento. **Material e métodos:**

O relato de caso foi baseado nas informações registradas no prontuário médico. A avaliação da doença e de resposta ao tratamento foram realizadas por meio de hemograma, mielograma, imunofenotipagem da medula óssea e cariótipo. As mutações genéticas foram investigadas usando a técnica de Next-Generation Sequencing (NGS). **Resultados:** O paciente, diagnosticado com LMA com mutação do gene TP53, não sendo candidato a tratamento intensivo, iniciou o tratamento com azacitidina e venetoclax. Porém, no D18 do tratamento, evoluiu para aplasia de medula e sepse, necessitando de suporte com ventilação invasiva, drogas vasoativas e hemodiálise. Além disso, desenvolveu lesões de pele violáceas difusas com centro necrótico, sendo submetido a biópsia, que diagnosticou fusariose invasiva. O paciente perdeu a visão do olho esquerdo, e a Ressonância Nuclear Magnética (RNM) da órbita evidenciou lesão ocular que precisou ser tratada com enucleação, confirmando o diagnóstico de fusariose. A avaliação de doença no D21, constatou remissão hematológica completa com doença residual mínima (DRM) não mensurável. Teve o tratamento quimioterápico interrompido quando houve a necessidade de ventilação invasiva, e pela perda de performance status não deu continuidade ao tratamento, resultando em recaída da doença. Posteriormente, o paciente recebeu alta para cuidados de fim de vida em um hospital de longa permanência, sem tratamento específico, quando ocorreu remissão espontânea, mantendo-se por 11 meses com a doença em remissão. Em abril de 2022, o paciente apresentou recaída da doença, sendo reiniciado o tratamento com azacitidina e venetoclax, com remissão hematológica completa após um ciclo e em tratamento até o momento, totalizando uma sobrevida global de 26 meses. **Discussão:** A remissão espontânea da leucemia mieloide aguda é um fenômeno raro e pouco compreendido, no qual as células leucêmicas desaparecem do sangue e da medula óssea sem tratamento específico. O tratamento padrão para a LMA é a quimioterapia, seguida ou não de transplante de medula óssea, dependendo da estratificação de risco da doença. No entanto, alguns casos de remissão espontânea foram relatados na literatura médica, geralmente associados a infecções graves, uso de antibióticos, vacinação ou gravidez. Os mecanismos envolvidos na remissão espontânea ainda são desconhecidos, mas podem envolver uma resposta imune antitumoral, uma diferenciação celular induzida por fatores externos ou uma apoptose seletiva dos blastos. A remissão espontânea da LMA é geralmente de curta duração, pois a leucemia retorna na maioria dos casos dentro de alguns meses ou anos. **Conclusão:** A LMA com mutação TP53, tem um prognóstico extremamente desfavorável e geralmente apresenta-se como uma doença mais agressiva. No entanto, esse paciente apresentou uma sobrevida global que superou as expectativas descritas na literatura para um tratamento de baixa intensidade. Esse resultado se deve em grande parte ao período prolongado de remissão espontânea. A remissão espontânea da LMA é um evento clínico importante que pode fornecer pistas para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas e para o entendimento da biologia da doença.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.475>

DADOS DO MUNDO REAL PARA PACIENTES COM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA COM MUTAÇÃO FLT3 TRATADOS EM AMBIENTES COM RECURSOS LIMITADOS

MAC Sartori ^{a,b}, WF Silva ^{a,b}, FR Mendes ^{a,b}, MIA Madeira ^c, L Nardinelli ^{a,b}, RC Mediero ^{a,b}, F Traina ^c, V Rocha ^{a,b}, E Velloso ^{a,b}, EM Rego ^{a,b}

^a Divisão de Hematologia, Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP, Brasil

^b Divisão de Hematologia, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP, Brasil

^c Divisão de Hematologia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

Objetivo: A duplicação interna em tandem da tirosina quinase 3 semelhante a Fms (FLT3-ITD) é um marcador prognóstico estabelecido na leucemia mieloide aguda (LMA), enquanto o impacto das mutações no domínio tirosina-quinase (TKD) é controverso. A associação de inibidores de TK (TKIs) com quimioterapia intensiva melhorou a sobrevida global (SG) de pacientes com LMA FLT3 mutados em ensaios clínicos randomizados e é recomendada pelo painel de especialistas da European Leukemia Net (ELN). No entanto, os TKIs não são disponíveis para a maioria dos pacientes tratados em países de baixa e média renda e atualmente há escassez de dados sobre o resultado do tratamento nesses locais. O objetivo desse estudo é descrever a evolução desses pacientes tratados nesse cenário. **Métodos:** Este é um estudo que abrange adultos recém-diagnosticados com LMA com mutação FLT3 tratados intensivamente em hospitais públicos no Brasil entre janeiro de 2015 e dezembro de 2020, registrados no International Consortium on Acute Leukemias (ICAL). Nenhum paciente recebeu TKIs como parte do tratamento. A mutação FLT3 foi testada ao diagnóstico por análise de fragmentos. Utilizamos o escore de Risco Genético Adaptado (RGA) relatado por Silveira et al. (2020), uma adaptação da classificação do ELN de 2017. Os desfechos primários foram sobrevida livre de eventos (SLE) e SG calculados pelo método de Kaplan-Meier. A taxa de recaída foi calculada por meio da análise de risco competidora. **Resultados:** 350 pacientes (idade média: 51 anos) foram incluídos. As mutações FLT3-ITD e TKD foram detectadas em 17,5% e 7,2% dos pacientes, respectivamente. 90 pacientes (35,1%) eram de risco favorável, 110 (42,9%) intermediário e 56 (21,9%) adverso, segundo o RGA. A comutação mais frequente foi no gene NPM1. 78 pacientes realizaram transplante alogênico de células-tronco (TCTH) na primeira remissão completa (22,2%), dos quais 27 tinham FLT3-ITD. Com seguimento médio de 3,5 anos, a taxa mediana de SG de 4 anos foi de 24,2% (95% CI 19,8-30,1) e a SLE em 4 anos de 22,9% (95% CI 18,6-28,2). Para pacientes com FLT3-ITD, a SG em 4 anos foi de 14,4%, inferior à de pacientes FLT3 selvagem (27,5%; $p=0,057$). A incidência cumulativa de recaída em 4 anos foi de 39,4% para pacientes com FLT3-ITD e 43,9% para aqueles com FLT3 selvagem ($p=0,5$), enquanto a mortalidade não relacionada à recaída em 4 anos de 28,1% e 32,4%,

respectivamente. A taxa de SG em 4 anos para pacientes com FLT3-ITD que se submeteram ao TCTH foi de 49,1% (95% CI 38,9-62,1). Os pacientes com FLT3-ITD foram ainda subdivididos pela razão alélica (RA) naqueles com baixa ($<0,5$) e alta ($\geq 0,5$), sem diferença significativa de SG. Ressalta-se que os pacientes com FLT3-TKD apresentaram uma taxa de SG melhor em comparação com os FLT3 selvagem (HR 0,49, IC 95% 0,26-0,93, $p=0,029$), mas esse resultado deve ser interpretado com cautela devido ao pequeno tamanho da coorte. **Discussão e conclusão:** nossos resultados mostram que a frequência de mutações no FLT3-ITD e sua associação com pior prognóstico foi semelhante àquelas descritas em países de alta renda antes da introdução do TKI como padrão de tratamento. Portanto, o TCTH continua sendo uma estratégia de consolidação válida para pacientes com mutação no FLT3. No entanto, menos da metade dos pacientes para os quais o TCTH foi indicado foram realmente transplantados. Além disso, a RA não deve mais ser considerada um marcador prognóstico para pacientes tratados intensivamente que não recebem inibidores de FLT3.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.476>

ESTUDO RETROSPECTIVO DA PREVALÊNCIA DE LEUCEMIAS AGUDAS RARAS NO ESTADO DE SANTA CATARINA

MDH Périco, RS Kalfeltz, AOM Wagner, AO Ferri, FC Delagnello, LC Bortoluzzi, PGB Prim

Centro de Hematologia e Hemoterapia de Santa Catarina (HEMOSC), Florianópolis, SC, Brasil

Objetivos: levantamento dos casos de leucemias agudas raras no Estado de Santa Catarina. **Resultados:** Segundo dados do INCA, Santa Catarina é o segundo Estado brasileiro com maior incidência de casos de Leucemia Aguda. O risco estimado de leucemias agudas no Brasil é de 5,67 casos novos a cada 100 mil homens e 4,56 para cada 100 mil mulheres; em Santa Catarina, este risco para 2020 foi de 11,3 casos novos a cada 100 mil homens e 11,8 para cada 100 mil mulheres. No Estado, os exames de imunofenotipagem para classificação das Leucemias Agudas são realizados, em sua maioria, no Laboratório de Marcadores Celulares do Hemosc de Florianópolis. A capilaridade da rede Hemosc, associada à centralização dos serviços de qualificação dos hemocomponentes, permite que praticamente todos os serviços de Hematologia de Santa Catarina encaminhem ao laboratório amostras para diagnóstico das Leucemias Agudas do SUS (exceções são o Hospital Infantil Joana de Gusmão e o Hospital Universitário da UFSC). O imunofenótipo por citometria de fluxo desempenha um papel crucial no diagnóstico das leucemias agudas. Através da avaliação de antígenos de superfície e antígenos intracelulares expressos nos blastos leucêmicos, a citometria permite quantificar e distinguir blastos mielóides e linfóides B/T. Além destes 2 grandes grupos (Leucemia Linfoblástica Aguda - LLA, e Leucemia Mieloide Aguda - LMA), a imunofenotipagem permite caracterizar leucemias de linhagens celulares raras e de fenótipo ambíguo. Através de dados gerados pelo

levantamento de laudos de leucemias agudas liberados pelo Laboratório, selecionados a partir da Planilha de Indicadores “LIBERAÇÃO DE LEUCOSES AGUDAS”, e obtidos pelo sistema HEMOSIS – Sistema de Gerenciamento de Hemocentro, foi feito um levantamento das Leucemias Agudas Raras diagnosticadas entre 01 de abril de 2019 e 30 de março de 2023. Neste período, em nosso laboratório foram diagnosticados 517 novos casos de Leucemias Agudas (média de 11 novos casos/mês e 129 novos casos/ano), e neste grupo foram detectados 23 casos (4,45%) de Leucemias Agudas consideradas raras: - 4 casos (0,77%) de Leucemia s Agudas de Fenótipo Misto; - 4 casos (0,77%) de Leucemia s Aguda s tipo “Early Pré-T”; - 5 casos (0,97%) de Leucemias de Células D end r íticas; - 3 casos (0,58%) de Leucemia Transitória do RN com Síndrome de Down; - 1 caso (0,19%) de Leucemia Indiferenciada; - 3 casos (0,58%) de LMA s raras: 1 caso de LMAMegacarioblástica em paciente adulto; 1 caso de LMA com eosinofilia e 1 caso de LMA com basofilia; - 3 casos (0,58%) de Leucemias Agudas com “switch ” de linhagem. **Conclusão:** Apesar da complexidade e raridade dos casos descritos, em todos eles foi possível, através de um amplo painel de anticorpos monoclonais, diagnosticá-los fenotipicamente. Ainda que a maioria dos casos seja desafiador do ponto de vista diagnóstico e terapêutico, a citometria de fluxo é indispensável para identificá-los rapidamente, para que estes pacientes sejam tratados com a celeridade e a precisão que a raridade do quadro requer.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.477>

RESOURCE UTILIZATION AND COSTS RELATED TO ACUTE MYELOID LEUKEMIA MANAGEMENT: A SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW

NB Santoni ^a, RMC Antunes ^a, I Pereira ^a,
ACPR Pereira ^b, RA Fernandes ^b

^a Abbvie Farmacêutica, São Paulo, SP, Brazil

^b ORIGIN Health, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

Objectives: A relevant number of patients with acute myeloid leukemia (AML) do not receive active treatment after diagnosis. This analysis aims to understand how much the cost directly related to treatment represents in the total cost of patient's management. As secondary objectives, to assess the economic impact of achieving remission vs. non-remission, and the burden of non-treated disease. **Material and methods:** A systematic review was conducted in June 2023 through Cochrane Collaboration, Medline, EMBASE, CRD, and Lilacs databases. Inclusion criteria considered experimental or observational studies with data on healthcare resource utilization (HRU) and/or costs of AML management, describing at least one of the predefined outcomes. Modeling-based studies were excluded. Primary outcomes were % of disease-specific treatment costs (DSTC) in total direct medical costs and % of antineoplastic costs (ANC) in total direct medical costs. As secondary outcomes, costs per patient per month (PPPM) of achieving remission vs. non-remission, and HRU and costs among those not receiving active treatment (total cost, % of transfusions and length of stay in hospital). Only direct medical costs were considered. **Results:**

Searches returned 1,681 titles, 46 complete articles were evaluated, and 11 was selected (all observational retrospective studies). Eight were conducted in United States, one in Spain, one in Netherlands, and one in 22 countries (Asian-Pacific, Europe, Canada, Middle East, Africa, and Latin America regions). Data were collected from 1991 to 2020. Sample sizes ranged from 202 to 39,568 and mean ages from 52.8 to 78.5 years in studies. Percentage of DSTC ranges from 51.4% to 73.6%, including all costs registered as directly related to AML. Percentage of ANC varied from 2.8% to 37.3% (the highest value also included hospital costs). Costs for patients in non-remission were 1.65 to 7.34 times higher than those in remission. Furthermore, remission for prolonged periods exhibited lower PPPM costs vs. shorter durations. Regarding patients without active treatment, management costs ranged from 4,854 USD to 8,596 USD PPPM. Blood product transfusions occurred in 26.3% to 71% of them and they remained 8 to 15.4 days hospitalized. One study showed infection as the main reason for hospitalization (49%), followed by transfusion (36%), and progression/relapse (23%). Another cited 72% of patients without active treatment receiving antibiotics or antivirals, 34% using antifungals, and 7% needing growth factors infusion. In all studies, hospitalization was the main cost driver among all cost components, reaching more than 70% of the total. **Discussion:** According to global literature, despite the availability of active treatments, many AML patients remain untreated. Thus, this review described such economic impacts. Results showed that costs directly related to treatment do not represent the largest component driver. In addition, those without active treatment incur high HRU and costs. The main limitation is the heterogeneity regarding age, disease stage, paying sources, active treatment regimen and follow-up time among studies. **Conclusion:** The absence of active treatment and lower remission rates showed a significant financial impact on healthcare systems, highlighting the need for greater focus on those topics to improve survival and optimize costs in AML context. **Conflict of Interest:** AbbVie sponsored the study; contributed to design and interpretation of data; in reviewing and approval of abstract. Natália Santoni, Rafael Coutinho, Ingrid Pereira are employees of AbbVie and Rafael Coutinho also owns AbbVie stock. Roberta Arinelli, Carolina Padula are external authors who contributed to this research, having no conflicts of interest with AbbVie.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.478>

ASSOCIAÇÃO DO POLIMORFISMO CARD8 RS2043211 A>T COM O RISCO DE DESENVOLVIMENTO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

GM Nogueira ^{a,b}, FSA Hanna ^{b,c}, JAC Neto ^b,
GL Souza ^b, TLP Ribeiro ^{a,b}, DS Pereira ^{b,c},
JRF Fonseca ^b, FM Gama ^{b,d}, AG Costa ^{a,b,c,d,e}

^a Programa de Pós-Graduação em Ciências
Aplicadas à Hematologia, Universidade do Estado
do Amazonas (UEA), Manaus, AM, Brasil

^b Diretoria de Ensino e Pesquisa, Fundação
Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do
Amazonas (HEMOAM), Manaus, AM, Brasil

^c Programa de Pós-Graduação em Imunologia
Básica e Aplicada, Universidade Federal do
Amazonas (UFAM), Manaus, AM, Brasil

^d Programa de Pós-Graduação em Ciências da
Saúde, Instituto René Rachou, Fundação Oswaldo
Cruz (Fiocruz), Belo Horizonte, MG, Brasil

^e Escola de Enfermagem de Manaus, Universidade
Federal do Amazonas (UFAM), Manaus, AM, Brasil

Objetivo: Associar a frequência do polimorfismo no gene CARD8 rs2043211 A>T com a suscetibilidade a leucemia linfoblástica aguda (LLA) em pacientes atendidos na Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM). **Material e métodos:** Foram incluídos no estudo 158 pacientes com LLA e 192 indivíduos saudáveis. O polimorfismo foi genotipado utilizando a técnica de Real-Time Quantitative PCR (qPCR) por meio de ensaio de discriminação alélica TaqMan e os dados foram coletados a partir de prontuários médicos. As associações entre as frequências alélicas/genotípicas foram realizadas através do software R. **Resultados:** Foi observado uma predominância do gênero masculino em ambos os grupos, bem como da raça parda. Além disso, 85% dos pacientes com LLA possuíam o imunofenótipo LLA-B. Em nosso estudo, o polimorfismo CARD8 rs2043211 A>T demonstrou associação com o risco de desenvolvimento de LLA (OR_{adj}: 1,65 [IC 95%: 0,86 – 3,15, *p*_{adj} = 0,043]) e óbito (OR_{adj}: 2,24 [IC 95%: 0,80 – 6,30, *p*_{adj} = 0,031]). **Discussão:** O polimorfismo CARD8 rs2043211 A>T leva a uma proteína não funcional sendo responsável por aumentar a ativação do inflamassoma NLRP3, expressão de CASP1 e a concentração de IL-18 na medula óssea. CARD8 interage com NALP3 e o NOD2 e acredita-se que este regule negativamente a via NF-κB regulando a secreção de IL-1β dependente de caspase-1 e a apoptose, atuando assim em vias inflamatórias. Estudos indicam que variantes em genes do inflamassoma estão relacionadas a patogênese e prognóstico da leucemia infantil, incluindo CARD8 rs2043211 A>T que já foi associado com a suscetibilidade, contagem reduzida de leucócitos e imunofenótipo de células T. **Conclusão:** Em nosso estudo, o polimorfismo CARD8 rs2043211 A>T foi associado com o risco de LLA. Todavia, estudos adicionais com maior amostral são necessários para melhor compreensão da associação e o papel dessa variante na leucemia linfoblástica aguda. **Financiamento:** FAPEAM, CAPES, CNPq e REGESAM.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.479>

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PACIENTES COM LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA RECAÍDA EM UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA DO SUL DO BRASIL

HU Pedroso ^a, N Kersting ^a, RP Pecoits ^b,
C Rechenmacher ^a, ANR Taniguchi ^a,
FF Scherer ^a, FS Schirmer ^a, LM Silveira ^a,
MB Michalowski ^c, LE Daudt ^c

^a Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto
Alegre, RS, Brasil

^b Faculdade de Medicina (FAMED), Universidade
Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre,
RS, Brasil

^c Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança
e do Adolescente, Faculdade de Medicina (FAMED),
Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS),
Porto Alegre, RS, Brasil

Introdução: A Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) é o principal câncer da infância, sendo responsável por 20% dos diagnósticos de neoplasia maligna. A principal falha de tratamento é a recaída, com prognóstico significativamente pior, cerca de 30% de sobrevida global. O tratamento de segunda linha é quimioterapia, consolidada ou não com transplante de células tronco hematopoéticas (TCTH). **Objetivo.** Descrever as características e evolução clínica de pacientes de até 19 anos com LLA recaída nos últimos 10 anos em hospital no sul do Brasil. **Material e Métodos.** Trata-se de um estudo de coorte retrospectiva, de pacientes do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, com coleta de dados em prontuário. As variáveis aferidas foram diagnóstico, idade, fatores de risco, como a leucometria, acometimento de sistema nervoso central (SNC), tempo de recaída, fatores de risco da recaída como leucometria e idade, sítio de recaída, avaliação de resposta ao tratamento, remissão, doença residual mínima (DRM) e TCTH. Os dados foram descritos em medianas, percentis (p25,p75), frequências e percentuais. Os desfechos avaliados foram sobrevida global e livre de eventos. **Resultados.** Foram incluídos 26 pacientes, com idade ao diagnóstico de 6,8 anos (2,5;13,0), maioria do sexo masculino (73,1%) e caucasiana (92,3%). O principal diagnóstico foi LLA-B (92,3%), 46,2% dos pacientes eram classificados como alto risco no tratamento de primeira linha. Um participante apresentou alteração citogenética de bom prognóstico (ETV6-RUNX1); e quatro, de mau prognóstico (BCR-ABL, variantes nos genes KMT2A e IKAROS). Oito pacientes apresentaram DRM positiva no D33 (30,8%), e 6 no D78 (23,1%). A mediana de idade na recaída foi de 13 anos (5,6;15,2), e a leucometria 7140/ μ L (1210;12645). Todos pacientes foram reinduzidos com protocolos de poliquimioterapia com ou sem imunoterapia, sendo os mais utilizados baseados nos protocolos do St Jude e Blinatumumabe, respectivamente. Nove pacientes (34,6%) evoluíram a óbito na primeira recaída. Dez (58,8%) apresentaram segunda recaída (8 em medula óssea e 2 em SNC). Dezoito (69,2%) receberam indicação de TCTH; oito realizaram o procedimento, nos quais aferiu-se DRM negativa em 4. A sobrevida global foi de 30,8%, e a sobrevida livre de eventos 26,9%. Em relação ao tempo da recaída, 14 pacientes (53,9%) na forma precoce ou muito precoce (medula óssea em 10 (71,5%) e extramedular isolada em 4 (28,5%)). Quatro pacientes estavam vivos em remissão após pelo menos 8 anos de seguimento (28,6%). Doze pacientes (45,6%) apresentaram recaída tardia (medula óssea em 11 (91,7%), outros sítios 1 (8,3%). Desse, dois permanecem vivos, um em tratamento de segunda linha e outro com progressão de doença (33,3%). **Discussão.** A maior parte dos pacientes com doença recaída eram de alto risco ao diagnóstico. Além disso, destaca-se a importância do TCTH na consolidação de uma parcela da amostra, impactando os desfechos. A sobrevida foi inferior ao descrito na literatura. O número amostral limitado destaca a importância de estudos multicêntricos, os quais devem viabilizar novas hipóteses e intervenções que otimizem os desfechos clínicos. **Conclusão.** A partir deste estudo é possível conhecer

características relevantes ao diagnóstico e outras que influenciam o prognóstico desta população possibilitando traçar estratégias para melhoria do tratamento.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.480>

LEUCEMIA DE CÉLULAS PLASMÁTICAS: RELATO DE CASO

NL Silva ^a, RDS Souza ^a, IO Silva ^a, APS Silva ^a,
VVS Lemos ^a, JLJ Santos ^a, GS Cruz ^b, J Brunow ^c,
DM Schimieguel ^a

^a Universidade Federal de Sergipe (UFS), São Cristóvão, SE, Brasil

^b Hospital Universitário (HU), Universidade Federal de Sergipe (UFS), São Cristóvão, SE, Brasil

^c Hospital de Urgências de Sergipe Governador João Alves Filho (Huse), Aracaju, SE, Brasil

Objetivos: A leucemia de células plasmáticas (LCP) é uma doença hematológica rara e agressiva, que se caracteriza pela proliferação descontrolada de plasmócitos na medula óssea e no sangue periférico. A LCP pode ser classificada em primária (LCPp) na maioria dos casos, ou como uma evolução de um mieloma múltiplo (MM) pré-existente, denominada leucemia de células plasmáticas secundária (LCPs). O objetivo deste trabalho foi relatar um caso de leucemia de células plasmáticas a partir do diagnóstico, tratamento, evolução e complicações.

Material e métodos: O relato de caso foi organizado em três etapas: (i) revisão de literatura utilizando o PubMed e o Google Acadêmico; (ii) análise detalhada e coleta de dados do prontuário do paciente incluindo evoluções, prescrições médicas e exames realizados; (iii) elaboração do relato de caso, que consistiu na avaliação e interpretação dos dados obtidos e associação com a literatura, incluindo análise crítica do método terapêutico escolhido comparando-o com as práticas clínicas atualmente descritas na literatura. **Resultados:** Paciente do sexo masculino, 47 anos, com suspeita de MM. Os principais sinais e sintomas observados foram anemia, leucocitose e dor óssea. Diagnóstico de LCP confirmado em outubro/2021 pela análise morfológica do sangue periférico, mielograma e imunofenotipagem por citometria de fluxo multiparamétrica com presença de 78,1% de plasmócitos monoclonais com fenótipo CD45-/CD38/CD138 secretores de cadeia leve *lambda*. O tratamento inicial foi baseado no protocolo quimioterápico DV-PACE (4 ciclos) até remissão completa (RC). Em maio/2022 houve recidiva com 39% de plasmócitos, seguida de três ciclos do protocolo CED-TAL até segunda RC. Em setembro/2022, o paciente foi encaminhado para coleta de células-tronco hematopoéticas periféricas para transplante de medula óssea autólogo. Após a coleta, o paciente apresentou nova recidiva da doença com 18% de plasmócitos no sangue periférico, e suspeita de infiltração no SNC. Iniciou-se em outubro/2022 a imunoterapia com daratumumabe no protocolo DRD (5 ciclos) e em janeiro/2023 a quimioterapia intratecal com citarabina, dexametasona e metotrexato. O óbito ocorreu em fevereiro/2023, totalizando uma sobrevida global (SG) de 16 meses após o diagnóstico. **Discussão:** A LCP apresenta um prognóstico bastante reservado, com sobrevida

global média de 4 meses. Apesar dos avanços terapêuticos, ainda não existe um protocolo específico de tratamento para LCP, sendo adaptados protocolos terapêuticos empregados no tratamento do MM, com o objetivo de erradicar as células plasmáticas neoplásicas, reverter os danos aos órgãos alvos e melhorar a SG. Apesar da literatura descrever poucos casos de envolvimento do SNC na LCPp, este trabalho demonstrou que, apesar do monitoramento adequado e rápida modificação do regime de tratamento, este tipo complicação está associada a progressão rápida da doença, e piora do prognóstico, carecendo de maiores estudos para embasar as decisões terapêuticas. **Conclusão:** Este relato de caso demonstrou o comportamento da LCP frente às opções terapêuticas disponíveis, e a necessidade de ensaios clínicos prospectivos multicêntricos explorando regimes mais agressivos, auxiliando na melhoria da sobrevida global, no manejo terapêutico do quadro geral, e das complicações relacionadas ao envolvimento do SNC.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.481>

PERFIL CLÍNICO E LABORATORIAL DOS PACIENTES PEDIÁTRICOS PORTADORES DE LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA EM UMA INSTITUIÇÃO

BAAL Santos ^a, EP Leite ^b, EF Silva ^b,
JBMSRT Lima ^a, MERSB Maia ^a, MO Silva ^b,
MDN Carvalho ^b, PIS Sousa ^a, TJ Marque-Salles ^b

^a Universidade de Pernambuco (UPE), Recife, PE, Brasil

^b Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC),
Universidade de Pernambuco (UPE), Recife, PE, Brasil

A leucemia promielocítica aguda (LPA) configura-se como uma variante clínica e laboratorialmente distinta da leucemia mieloide aguda (LMA), com elevado índice de mortalidade precoce e necessidade de tratamento imediato diante da suspeita diagnóstica. É caracterizada pela formação do gene de fusão PML-RAR α , frequentemente relacionada à translocação balanceada t(15;17)(q24.1;q21.1), ou variantes. Neste trabalho, serão descritos os aspectos clínicos, laboratoriais e diagnósticos dos pacientes pediátricos portadores de LPA atendidos no centro de oncohematologia pediátrica do hospital universitário Oswaldo Cruz. **Métodos:** Consiste em um estudo transversal do tipo série de casos de pacientes menores de 18 anos, portadores de LPA, com diagnóstico confirmado entre julho de 2021 e julho de 2023. **Resultados:** A amostra consistiu em 3 pacientes, do sexo feminino, com média de idade de 15,3 anos e predominantemente pardas (66,6%). Os sintomas mais prevalentes foram os eventos hemorrágicos menores em 2 de 3 pacientes, com duração mediana de 7 dias. Em uma paciente, foi detectado evento maior, definido como tromboembolismo em SNC prévio ao diagnóstico, correspondente a acidente vascular isquêmico com discreta transformação hemorrágica e, posterior evidência de volumosa trombose intracardiaca e consequente óbito. A leucometria ao diagnóstico foi 5.790/ μ L, 4.570/ μ L e 100.000/ μ L. Todas 3 pacientes

apresentaram plaquetopenia inferior a 100.000/uL e uma inferior a 40.000/uL. As pacientes apresentaram infiltração média por 88% de promielócitos com bastonetes de Auer. O exame imunofenotípico revelou positividade para CD117, CD13, CD33, CD45 e MPO, e negatividade para HLA-DR e CD34. A t (15;17) e o isótipo 2 do gene PML-RAR α foi evidenciado em todos os indivíduos. A estratificação de risco evidenciou 1 paciente de baixo risco, 1 de risco intermediário e 1 de alto risco. Todos os pacientes receberam terapia com tretinoína (ATRA) após o diagnóstico morfológico. **Discussão:** A APL corresponde a cerca de 20% dos casos de LMA e, na infância, há predomínio após a primeira década de vida, como evidenciado na população deste estudo. Os pacientes com LPA apresentam em geral, leucopenia, enquanto a leucocitose superior a 10.000/ μ L, como a apresentada por 1 paciente neste trabalho, embora rara, representa um fator de alto risco para mortalidade precoce. A principal manifestação clínica, e também o maior fator de risco para morbimortalidade precoce, é a coagulopatia. As complicações trombóticas exacerbadas, presentes em uma paciente (caso 3) são incomuns. Todas apresentaram fenótipo característico representado pela positividade para CD13 e CD33, negatividade para HLA-DR, CD11b e CD34, e expressão variável de CD117. A presença da mutação PML-RAR α possui bons índices de resposta à terapia com ATRA. **Conclusão:** A amostra descrita no estudo coincide com os aspectos epidemiológicos, clínicos, imunofenotípicos e citogenéticos descritos como de maior prevalência na literatura. O perfil de risco da população estudada é variável e evidencia a imperatividade do tratamento precoce no curso da patologia.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.482>

AVALIAÇÃO DA POTÊNCIA E EFICÁCIA DE INIBIDORES FARMACOLÓGICOS DAS PIP4K2S EM LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

K Lima^{a,b}, MFL Carvalho^b,
DA Pereir-Martins^{a,c}, WF Silva^a,
MCD Nascimento^{a,b}, LBL Miranda^b,
RC Cavaglieri^a, L Nardinelli^a, AM Leal^a,
EDRP Velloso^a, I Bendit^a, JJ Schuringa^c,
JA Machad-Neto^b, EM Rego^a

^a Laboratório de Investigação Médica em Patogênese e Terapia Dirigida em Onco-Imuno-Hematologia (LIM-31), Departamento de Clínica Médica, Divisão de Hematologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP, Brasil

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

^c Departamento de Hematologia Experimental, Cancer Research Centre Groningen, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, Holanda

Objetivo: A leucemia linfoblástica aguda (LLA) do adulto é um grupo heterogêneo de neoplasias hematológicas altamente

agressivas com altas taxas de recidiva e prognóstico ruim. A inibição farmacológica das proteínas da família fosfatidilinositol-5-fosfato 4-quinase tipo 2 (PIP4K2s), através do composto THZ-P1-2, exibe atividade antileucêmica por interrupção da homeostase mitocondrial e autofagia. Nesse ínterim, inibidores farmacológicos com diferentes seletividades para as PIP4K2s foram identificados (PIP4K-IN-a131 e o CC260), mas seus potenciais como agentes antineoplásicos foram pouco explorados. No presente estudo, nós investigamos a expressão das PIP4K2s em pacientes e modelos celulares de LLA. Além disso, a potência e eficácia de três inibidores de PIP4K2s foram caracterizadas em células de LLA. **Material e métodos:** A expressão gênica de PIP4K2A, PIP4K2B e PIP4K2C foram avaliadas em uma coorte composta de 12 doadores saudáveis e 101 pacientes com LLA por PCR quantitativo. A expressão gênica e proteica das PIP4K2s foi investigada em um painel contendo nove linhagens celulares de LLA. A potência e eficiência de três inibidores farmacológicos das PIP4K2s (THZ-P1-2, PIP4K-IN-a131 e CC260) foram investigadas em linhagens celulares (Jurkat, MOLT4, NALM6 e Namalwa) e células primárias de pacientes com LLA. A viabilidade celular foi avaliada por ensaio de MTT, apoptose por citometria de fluxo e anexina V/PI, potencial de membrana mitocondrial por citometria e JC-1 e a sinalização celular por Western blotting. As comparações foram realizadas por ANOVA e pós-teste de Bonferroni e um valor de $p < 0.05$ foi considerado significativo. **Resultados:** Os níveis de mRNA de PIP4K2A foram maiores nos pacientes com LLA ($p < 0.05$), enquanto os níveis de PIP4K2B foram menores ($p < 0.01$). A expressão de PIP4K2C não diferiu entre os grupos. A expressão gênica e proteica das PIP4K2s apresentou uma boa correlação, sendo que a expressão da PIP4K2A e PIP4K2C apresentaram as maiores variações entre as linhagens de LLA. Os inibidores farmacológicos das PIP4K2s apresentaram redução da viabilidade dependente de tempo e concentração, sendo o THZ-P1-2 o mais potente e eficaz (intervalo de IC₅₀: 1.4 - 8.1 μ M), seguido pelo PIP4K-IN-a131 (1.4 - >50 μ M) e CC260 (13.3 - >50 μ M). Resultados similares foram observados em células primárias de pacientes com LLA. O THZ-P1-2 também apresentou melhor eficácia na indução de apoptose e dano mitocondrial comparado ao PIP4K-IN-a131 e CC260 ($p < 0.05$). Do ponto de vista molecular, ambos, THZ-P1-2 e PIP4K-IN-a131, induziram marcadores de apoptose (clivagem de PARP1) e dano em DNA (γ H2AX). No entanto, apenas o THZ-P1-2 induziu marcadores de bloqueio do fluxo autofágico (aumento de LC3BII e SQSTM1/p62) e a redução de fosforilação da RPS6 (um alvo da via PI3K/AKT/mTOR). **Discussão e conclusão:** Uma expressão diferencial dos genes PIP4K2A e PIP4K2C foram observadas em amostra de pacientes com LLA. Os inibidores farmacológicos das PIP4K2 testados apresentam efeitos antineoplásicos em células de LLA. O THZ-P1-2 apresentou maior potência e eficácia, além de ter modulado a autofagia de forma mais eficaz. Uma análise da estrutura-atividade dos compostos poderá auxiliar na identificação dos grupos farmacofóricos mais promissores e promover avanços na otimização dessa potencial classe de agentes antileucêmicos. **Apoio:** FAPESP, CNPq e CAPES.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.483>

IDENTIFICAÇÃO DE VULNERABILIDADES PARA INIBIÇÃO FARMACOLÓGICA DAS PIP4K2S EM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

K Lima ^{a,b}, MFL Carvalho ^b,
DA Pereir-Martins ^{a,c}, LBL Miranda ^b,
MCD Nascimento ^{a,b}, FL Nogueira ^a,
RC Cavaglieri ^a, JJ Schuringa ^c,
JA Machad-Neto ^b, EM Rego ^a

^a Laboratório de Investigação Médica em Patogênese e Terapia Dirigida em Onco-Imuno-Hematologia (LIM-31), Departamento de Clínica Médica, Divisão de Hematologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP, Brasil

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

^c Departamento de Hematologia Experimental, Cancer Research Centre Groningen, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, Holanda

Objetivo: As proteínas da família PIP4K2s (PIP4K2A, PIP4K2B e PIP4K2C) participam da geração do PIP_{4,5} P₂ (PIP₂), o qual atua como mensageiro secundário na transdução de sinal, substrato para processos metabólicos ou possui funções estruturais. Em pacientes com LMA, a alta expressão de PIP4K2A /C é um marcador independente de pior prognóstico. Recentemente, nosso grupo de pesquisa reportou que o THZ-P1-2 (pan-inibidor das PIP4K2s) exibe atividade antileucêmica por interrupção da homeostase mitocondrial e autofagia em modelos de LMA. No presente estudo, nós descrevemos o perfil de expressão das PIP4K2s em células mieloides normais e leucêmicas, assim como, identificamos a associação entre a expressão das PIP4K2s e a resposta *ex vivo* à diversos agentes antineoplásicos em LMA. **Material e métodos:** Os dados de expressão de PIP4K2A, PIP4K2B e PIP4K2C em diferentes populações de células hematopoiéticas foram obtidos do estudo GSE24759. A expressão das PIP4K2s nos diferentes subgrupos de LMA foi obtida da coorte do TCGA e visualizada pelo Blood-Spot. A expressão gênica e proteica das PIP4K2s foi investigada em um painel contendo doze linhagens celulares de LMA e uma amostra de células CD34+ normal. Os dados de tratamentos *ex vivo* em pacientes com LMA foram obtidos do Beat AML. Células Kasumi-1, NB4 e U-937 foram tratados com veículo ou concentrações crescentes de THZ-P1-2 e/ou venetoclax por 48h. A viabilidade celular foi avaliada por MTT, apoptose por citometria de fluxo (anexina V/PI) e a sinalização celular por Western blot. Análises de correlação e comparação entre grupos foram realizados por testes de Spearman, Mann-Whitney ou ANOVA, conforme apropriado. Um valor $p < 0.05$ foi considerado significativo. **Resultados:** Em células mieloides, a expressão da PIP4K2A foi maior nas células eritroides e megacariocíticas ($p < 0.05$). A expressão da PIP4K2B foi maior nas células-tronco hematopoiéticas ($p < 0.05$). A expressão de PIP4K2C foi menor nos progenitores mieloide comum e células eritroides ($p < 0.05$). Em pacientes com LMA, a expressão de PIP4K2A e PIP4K2C foi maior nos grupos de cariótipos complexos, já a expressão de PIP4K2B foi maior nos

grupos com del(5q)/5q- e t(8;21)+outros. Nas linhagens celulares, a expressão da PIP4K2A foi maior nas células K562, KU812, HEL e SET2. A expressão de PIP4K2B e PIP4K2C foi similar entre as células avaliadas. Nos ensaios *ex vivo*, a expressão das PIP4K2s foi relacionada a sensibilidade e resistência à diversos fármacos, se destacando a associação entre a alta expressão de PIP4K2A e a resistência ao venetoclax em LMA ($p < 0.05$). A combinação do THZ-P1-2 e venetoclax apresentou efeitos potencializadores na redução da viabilidade e indução de apoptose em células Kasumi-1, NB4 e U-937 ($p < 0.05$). No cenário molecular, a combinação de THZ-P1-2 e venetoclax induziu maiores níveis de PARP1 clivado (marcador de apoptose) e γ H2AX (marcador de dano em DNA) comparado às monoterapias. **Discussão e conclusão:** Nosso estudo caracterizou a expressão das PIP4K2s no compartimento mieloide das células hematopoiéticas, bem como nos diferentes subgrupos moleculares da LMA. A identificação da correlação entre a expressão das PIP4K2s e a resposta à agentes antineoplásicos em ensaios *ex vivo* em LMA expôs vulnerabilidades que podem ser exploradas em terapias combinadas, o que poderia resultar em melhores respostas terapêuticas. **Apoio:** FAPESP, CNPq e CAPES.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.484>

ANÁLISE RETROSPECTIVA DA UTILIDADE DA BRONCOSCOPIA NO MANEJO DE COMPLICAÇÕES INFECCIOSAS RESPIRATÓRIAS EM PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA AGUDA

JVR Oliveira, CWA Cano, GC Barreto,
JVMF Junior, RCB Melo, FR Mendes,
EDRP Velloso, V Rocha, EM Rego, WF Silva

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

Introdução/Objetivo: Pacientes com leucemia aguda comumente apresentam, em sua evolução natural, complicações infecciosas pulmonares, sendo a broncoscopia uma ferramenta valiosa de acordo com dados mais recentes da literatura. Dito isso, relatamos as indicações, os resultados e as complicações das broncoscopias realizadas durante o tratamento de pacientes com leucemia aguda. **Material e métodos:** Foi realizada uma análise descritiva com dados obtidos de prontuários de pacientes com leucemia aguda de qualquer fenótipo, que foram submetidos a esquema de quimioterapia intensiva no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, FMUSP, entre os anos de 2012 a 2020. Todos os pacientes que realizaram broncoscopia para investigação de foco infeccioso foram incluídos. **Resultados:** De um total de 437 pacientes, 47 realizaram broncoscopia. Leucemia mieloide aguda foi a doença mais comum ($n = 28$, 59,5%), seguida de leucemia linfoblástica aguda ou bifenotípica ($n = 17$, 36,2%), e de leucemia promielocítica aguda ($n = 2$, 4,3%). A maior parte dos exames foi realizada na fase de indução (29,8%), seguido de consolidação (21,3%), terapia de resgate/refratariedade (17%), em remissão (17%) e 14,9% antes de iniciar tratamento. A principal indicação da broncoscopia foi investigação de lesão

pulmonar em exame de imagem (n=41, 87,2%). A mediana das plaquetas do procedimento foi de 67.000, e 36,2% dos pacientes apresentavam neutropenia grave (<500) durante o exame. O procedimento foi realizado em vigência de antifúngico/antibiótico em 89%. Dentre os lavados broncoalveolares (LBA), destaca-se 16,2% de positividade na análise bacterioscópica direta, e 2,3% de micológico direto. Culturas aeróbias foram positivas em 25,5% dos casos, com o germe mais comum sendo a *Pseudomonas aeruginosa*. A cultura de fungos foi positiva em apenas 5% dos casos. A dosagem da galactomanana do LBA resultou positiva (> 0,5) em 3 dos 21 casos. Apenas 6 pacientes realizaram biópsia transbrônquica, as quais se mostraram inconclusivas. Foram descritas complicações da broncoscopia em apenas 4 casos (8%), sendo 2 por sangramento, 1 por piora da oxigenação e 1 por pneumotórax. O procedimento acarretou mudança no manejo clínico em apenas 9 dos 47 pacientes (19,4%), onde foi realizado escalonamento de antibiótico (3), suspensão de antibiótico (3), início ou manutenção de antibiótico/antifúngico (2) e suspensão de antifúngico (1). **Discussão:** Durante o tratamento das leucemias agudas, é universal a utilização de antimicrobianos de modo empírico. A realização de broncoscopia para investigação de quadros infecciosos, neste cenário, parece ter baixo rendimento diagnóstico, com pequena mudança na conduta médica. Embora limitado pela natureza retrospectiva e unicêntrica, observamos que a positividade e o impacto da broncoscopia se mostraram inferiores aos dados disponíveis na literatura. Isto pode ser justificado por limitações técnicas próprias, como indisponibilidade de todos os testes moleculares e microbiológicos, além de possível imprecisão na solicitação dos exames. No entanto, notou-se uma baixa taxa de complicações a despeito do cenário clínico adverso. **Conclusão:** O papel da broncoscopia para investigação de infecções pulmonares em pacientes com leucemia aguda é controverso, uma vez que apresenta baixo impacto nas decisões clínicas e baixa taxa de positividade quando realizada no cenário de uso de antimicrobiano empírico.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.485>

PIM447, NOVO INIBIDOR DE PROTEÍNAS PAN-PIM QUINASES, TEM MÚLTIPLOS EFEITOS NA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA ATRAVÉS DA VIA HGF

FM Roversi^{a,b}, MLP Bueno^a, FS Niemann^a, I Santos^a, NG Amôr^a, ADS Santos^a, A Bastos^a, STO Saad^a

^a Centro de Hematologia e Hemoterapia (Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

^b Department of Surgery, Emory University, Atlanta, United States

Objetivos: PIM-quinases, associadas à progressão de cânceres induzidos pelo fator de crescimento de hepatócitos (HGF) por meio de seu receptor, MET, interagem com a serina protease tipo kunitz-2 (SPINT2), no microambiente tumoral (TME) e sua interação pode representar uma importante estratégia

terapêutica multialvo na leucemia mieloide aguda (LMA). Analisamos a interação entre SPINT2, HGF e pan-PIM quinases avaliando a expressão gênica e os efeitos de um inibidor de pan-PIM quinase, PIM447 (Novartis), em células leucêmicas e no TME. **Métodos:** Expressão de mRNA foi obtida do estudo OHSU (2018) e TCGA (cBio Portal). A análise de correlação foi obtida pelo coeficiente de Spearman (r). Células mesenquimais estromais (MSC) da medula óssea (BM) de 5 doadores saudáveis (HD) e 5 pacientes com LMA foram tratadas com 5-Azacidina (Aza). OCIAML3, MOLM13, U937, RS4;11, Jurkat foram tratadas com PIM447 e as taxas de apoptose foram determinadas. Sangue periférico e células mononucleares (MC) da BM (PBM/CM) de HD foram testados quanto à citotoxicidade. Células leucêmicas foram examinadas para espécies reativas de oxigênio (ROS), produção de óxido nítrico (NO) e potencial de membrana mitocondrial ($\Delta\Psi_m$). Foram realizadas coculturas de células de leucemia com monócitos/macrófagos derivados de monócitos (MDMs) ou MSC com SPINT2 superexpresso. Estatística foi realizada por Kruskal Wallis, ANOVA ou Mann-Whitney ($p < 0,05$). **Resultados:** A expressão gênica de 188 pacientes com LMA mostrou que os níveis de HGF correlacionaram-se positivamente com PIM1/PIM2/PIM3 (($r = ,8727; ,9094; ,9093$), $p < ,0001$) e negativamente com SPINT2. Aza regulou positivamente a expressão do SPINT2 em AML-BMMSC ($p < ,05$). PIM447 reduziu a viabilidade e aumentou a apoptose em células leucêmicas [IC50: 12,2-22,2 μ M, $p < ,01$] sem afetar as células HD e reduziu a produção de ROS, NO e $\Delta\Psi_m$ ($p < ,0001$). PIM447 promoveu em MDMs uma população diminuída de M2 e aumentada de M1 ($p < ,05$), além de causar apoptose de células leucêmicas nas co-culturas ($p < ,0001$). MSCs com SPINT2 superexpresso aumentaram a atividade citotóxica de PIM447 em células de leucemia e reduziram a adesão célula-célula diminuindo CD49b, CD49d e CD49e ($p < ,05$). **Conclusão:** PIM447 atua no microambiente de suporte tumoral, além de interagir com a via SPINT2/HGF no TME, reduzindo a progressão da LMA. Esses achados sugerem que uma estratégia fundamental para tratar a LMA pode ser uma terapia multialvo, atuando tanto nas células leucêmicas quanto no microambiente tumoral. **Suporte:** FAPESP #2017/21801-2, #2019/25247-5, #2021/05320-0; CNPq #303405/2018-0.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.486>

INIBIÇÃO DA MET TIROSINA QUINASE NO TRATAMENTO DA LMA: FOCO NO MICROAMBIENTE TUMORAL INFLAMATÓRIO

MLP Bueno^a, I Santos^a, NG Amôr^a, ADS Santos^a, A Bastos^a, KP Ferro^a, STO Saad^a, FM Roversi^{a,b}

^a Centro de Hematologia e Hemoterapia (Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

^b Department of Surgery, Emory University, Atlanta, United States

Objetivos: Na leucemia mieloide aguda (LMA), MET, um receptor do fator de crescimento de hepatócitos (HGF), contribui

para polarização de macrófagos para um fenótipo M2, os quais têm uma ação imunossupressora e interagem com células leucêmicas, promovendo sua sobrevivência, evasão imune e resistência à quimioterapia. Portanto, analisamos a expressão do gene *MET* em células de pacientes com LMA e avaliar a contribuição de um inibidor específico de *MET*, B2000 (Brigham University), para a progressão da leucemia com foco no microambiente (TME) inflamatório. **Métodos:** Expressão de mRNA de *MET* foram obtidos do estudo TCGA AML, realizado em células isoladas de 290 pacientes com LMA (idade média de 61 anos). Células mononucleares (MC) de sangue periférico (PB) humano e medula óssea (BM) (n=10) foram obtidas de doadores saudáveis (HD) e usadas para o isolamento de monócitos. OCIAML3, MOLM13 e BMNC de HD e pacientes com LMA (n=10) foram tratadas com B2000 e as taxas de apoptose foram avaliadas. Para obter macrófagos derivados de monócitos (MDMs), monócitos foram estimulados com GM-CSF/LPS/IFN- γ ou M-CSF/IL-4, para polarização M1 ou M2, e usados em coculturas. BALB/c receberam uma injeção intraperitoneal de lipopolissacarídeo (LPS) e tratados com B2000. As análises foram realizadas por citometria de fluxo. **Resultados:** Observou-se alta expressão de *MET* em pacientes FAB M1/M3/M7 (p <,0001). Células leucêmicas (p <,0001) e BMNCs de pacientes com LMA (p <,005) tiveram apoptose aumentada com o tratamento com B2000 sem afetar as HD-BMNC. B2000 aumentou a população clássica de monócitos (p <,001) e causou um aumento de apoptose em células leucêmicas cocultivadas com monócitos (p <,0001). Monócitos pré-tratados com B2000 inibiram a sobrevivência de células leucêmicas (p <,001). Em macrófagos, houve uma população menor de MDMs M2 (CD206+) e aumentada de M1 MDMs (CD80+) após B2000 (p <,0001). Co-culturas de células leucêmicas com MDMs mostraram que a apoptose foi aumentada em células malignas na presença de B2000 (p <,01). *In vivo*, B2000 aumentou a frequência de monócitos M1 (CD11b+F4/80+CD80+) e diminuiu a de M2 (CD11b+F4/80+CD206+) (p <,05). B2000 restaurou os níveis de linfócitos B (p <,05) e T (p <,05) na MO, baço e sangue periférico. **Conclusão:** Nossos achados demonstram que ao atuar no TME inflamatório, B2000 representa um importante agente contra neoplasias hematológicas com um novo efeito imunomodulador na redução direta da proliferação de células leucêmicas, bem como na promoção de funções efetoras antitumorais de TAMs. **Suporte:** FAPESP 2017/21801-2, 2019/25247-5, 2021/05320-0; CNPq 303405/2018-0.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.487>

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA INDIFERENCIADA REFRATÁRIA EM PACIENTE PEDIÁTRICO

EW Silva^a, GCL Bellini^a, TS Hahn^a, MFL Pezzi^a,
AH Schuck^a, BK Losch^a, LV Calderan^a,
LM Lorenzini^a, A Kittel^b, ACF Segatto^b,
KCN Corbellini^b

^a Universidade de Caxias do Sul (UCS), Caxias do Sul, RS, Brasil

^b Hospital Geral de Caxias do Sul, Caxias do Sul, RS, Brasil

Introdução: As leucemias são as neoplasias mais frequentes na infância, sendo a leucemia mieloide aguda (LMA) apenas 15% dos casos. Estas são comumente classificadas de acordo com sua morfologia (FAB), tendo o subtipo indiferenciado chamado de M0, que representa 3% das LMA, sendo uma doença com prognóstico reservado quando comparado às outras leucemias da infância. **Objetivo:** Relatar o caso de uma leucemia mieloide aguda indiferenciada (LMA M0) refratária em paciente pediátrico. **Caso clínico:** Menina, 7 anos, previamente hígida, iniciou com infecções de vias aéreas de repetição em janeiro de 2023, associado à cefaléia e equimoses em membros inferiores. Com investigação inicial percebeu-se presença de alterações nas 3 séries sanguíneas, com anemia (Hemoglobina: 6,1 g/dL), plaquetopenia (21000/mm³) e leucocitose (57100 leucócitos/mm³ com 45% de blastos), encaminhada para hospital terciário. Optou-se pela realização de imunofenotipagem por amostra de sangue periférico, a qual foi compatível com LMA M0. Cariótipo da medula normal (46, XX) e sistema nervoso central negativo. Assim, iniciou citorredução com tioguanina por 3 dias e indução conforme protocolo BFM 2004. O mielograma no 15º dia apresentou 45% de blastos, sendo alocada para alto risco e dado sequência no bloco HAM. Após, apresentou no 30º dia 6,5% de blastos em mielograma. Contudo, a paciente teve recaída após o primeiro bloco de consolidação com novo mielograma com 60% de blastos e 40% em imunofenotipagem. Por conseguinte, solicitamos painel molecular para medula, identificado alteração JAK2, além de iniciar o protocolo FLAG, mas sem a utilização de antracíclicos por ter alcançado a dose máxima durante BFM 2004. Segue acompanhamento com equipe de transplante células tronco hematopoiéticas (TCTH) alogênico. **Discussão:** As leucemias geralmente se apresentam com febre, mal-estar, dores no corpo, hepatoesplenomegalia e sangramento. No hemograma comumente se observa citopenias, exceto pela contagem de leucócitos que pode estar extremamente elevada pelo número de blastos. O diagnóstico deve ser feito com avaliação imunofenotipagem da célula neoplásica, podendo ser do sangue periférico ou da medula óssea. No caso da LMA M0, espera-se encontrar marcadores de hematopoiese precoce como CD33, CD34 e CD117, não havendo antígenos de células maduras (CD14, CD15 e 6CD4). Fato curioso é que neste tipo de clone neoplásico podem ser encontrados marcadores clássicos de linfócitos T, como TdT e CD7. Em relação ao tratamento, pacientes com leucometria inicial muito elevada (> 50.000/mm³) devem receber citorredutores e após iniciar quimioterapia de indução, devendo ser realizado mielograma no D15 para quantificar doença remanescente medular (DRM). Nestes, caso persistir maior que 5% há indicação de segundo bloco de indução com nova avaliação medular no D30 e, se permanecer com DRM maior que 5% é considerado como muito alto risco, devendo ser encaminhado ao transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) alogênico. **Conclusão:** Conclui-se então que a LMA M0 é uma doença de alto risco com prognóstico reservado, tendo indicação de TCTH após sua primeira remissão, todavia, em casos graves como o relatado, o TCTH se torna uma terapia de resgate.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.488>

TOCOTRIENOL DEMONSTRA POTENTE ATIVIDADE ANTINEOPLÁSICA NO MICROAMBIENTE TUMORAL

MLP Bueno^a, I Santos^a, NG Amôr^a,
ADS Santos^a, A Bastos^a, KP Ferro^a, STO Saad^a,
FM Roversi^{a,b}

^a Centro de Hematologia e Hemoterapia
(Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas
(UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

^b Department of Surgery, Emory University,
Atlanta, United States

Objetivos: A leucemia mieloide aguda (LMA) é uma doença sistêmica que continua sendo um grave problema médico em todo o mundo. O acúmulo de células leucêmicas na medula óssea, leva a supressão da hematopoiese normal e promove processos inflamatórios que despertam células-tronco hematopoieticas quiescentes que proliferam, se diferenciam e geram uma resposta imune desregulada que pode contribuir para a resistência à terapia. Nesse cenário, regular a inflamação pode ser uma estratégia para melhorar as respostas antitumorais. Assim, buscamos compreender o papel dos macrófagos derivados de monócitos no microambiente tumoral da medula óssea (TME) e sua contribuição para a progressão da leucemia, avaliando os efeitos de um composto de tocotrienol derivado da semente de urucum (New Max), uma isoforma da vitamina E. **Métodos:** Monócitos de células mononucleares de sangue periférico (PBMC) de doadores saudáveis foram isolados de buffy coats. Para ensaios de polarização de macrófagos derivados de monócitos (MDMs), os monócitos foram estimulados com GM-CSF/LPS/INF γ ou M-CSF/IL-4 para M1/M2. Células leucêmicas foram adicionadas a uma monocamada de monócitos/macrófagos. Camundongos BALB/c receberam uma única injeção intraperitoneal de LPS para estimular um choque inflamatório e foram tratados com tocotrienol. Análises foram analisadas por citometria de fluxo. **Resultados:** A análise in vitro mostrou aumento de monócitos clássicos após o tratamento com tocotrienol. Os monócitos tratados com tocotrienol levaram a um aumento da apoptose nas células leucêmicas, sem alterar o microambiente normal. A análise revelou uma população menor de M2-MDMs (HLA-DR-CD206+) e aumento da população de M1-MDMs (HLA-DR+CD80+) ($p < 0,0007$) em MDMs tratados com tocotrienol. Apoptose de células leucêmicas foi aumentada em coculturas com MDMs tratados com tocotrienol ($p < 0,0001$). Observou-se aumento da frequência de macrófagos M1 (CD11b+F4/80+CD80+) e diminuição da população M2 (CD11b+F4/80+CD206+) em camundongos tratados com tocotrienol. **Conclusão:** O tocotrienol foi capaz de ativar o fenótipo de morte de monócitos contra células leucêmicas, sem alterar a sobrevivência de monócitos normais, além de ter aumentado a imunidade antitumoral in vitro e in vivo, promovendo a polarização do macrófago M1 e reduzindo o estresse inflamatório com uma ação significativa no TME. Nossos resultados destacam um papel importante do tocotrienol derivado da semente de urucum contra neoplasias hematológicas por meio de uma ação imunológica, sugerindo novos caminhos para estudos futuros. **Suporte:** FAPESP

2017/21801-2, 2019/25247-5, 2021/05320-0; CNPq303405/2018-0.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.489>

NEXT GENERATION SEQUENCING AND CYTOGENETICS IN ACUTE MYELOID LEUKEMIA - THERAPEUTIC AND PROGNOSTIC IMPACT: A RETROSPECTIVE COHORT FROM A PRIVATE CENTRE OF REFERENCE IN LATIN AMERICA

FGB Chaves, JD Rocha, LJ Arcuri,
PV Campregher, FPS Santos, JZMD Nascimento,
TS Datoguia, AID Ennes, EC Chapchap,
N Hamerschlag

Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE), São Paulo,
Brazil

Introduction: Acute Myeloid Leukemia (AML) is a prevalent and severe hematological disorder. Emergence of Next-Generation Sequencing (NGS) and karyotyping, has demonstrated associations between chromosomal abnormalities and mutations with worse treatment response and mortality in AML. Despite its evident importance in AML, application of these diagnostic methods poses new challenges. In Latin America, particularly, there is a clear limitation of data and studies regarding molecular and cytogenetic analysis in AML patients. **Objectives:** Provide an in-depth evaluation of the application of NGS and cytogenetic analysis in AML, identifying the impact of somatic mutations on AML morbimortality based on the experience of a reference center in Latin America. **Methods:** This is a retrospective, non-interventional cohort performed in Brazilian Hospital Albert Einstein. Inclusion criteria were adult patients diagnosed with AML between May 2017 and August 2022, who underwent myeloid panel testing through NGS and cytogenetic evaluation at diagnosis. Independent variables analyzed were age, gender, ELN 2022 prognostic risk, indication of bone marrow transplantation and molecular and cytogenetic risk at diagnosis. High cytogenetic risk was defined by the presence of at least one of the high-risk karyotype abnormalities described in ELN 2022 and high-risk NGS was defined by mutated ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, U2AF1, ZRSR2, TP53 or FLT3. The primary outcomes evaluated were overall survival (OS) and progression-free-survival (PFS). Secondary outcomes were disease relapse and non-relapse-related mortality (NRM). **Results:** 64 patients were included in the study with a mean age of 62,7 years. 42 (65,6%) patients presented standard-risk karyotype, whereas high-risk karyotype was found in 22 (34,4%) patients. 73,4% individuals presented high-risk NGS mutations, with higher prevalence of rearrangements in RUNX1 (20,1%), FLT3 (18,7%) and TP53 (15,6%). After a median follow-up of 26 months, estimated OS was 73% in 1 year and 54% in 2 years. 1 and 2 years PFS was 63% and 45%, respectively. 11% relapsed after 1 year and 27% after 2 years. NRM was 25% and 28% after 1 and 2 years, respectively. High-risk karyotype was associated with a significant reduction in overall survival (hazard ratio [HR] 2,27, 95% CI 1,09–4,70; $p = 0,028$)

and progression-free-survival (HR 2,15, CI 1,23–4,11). There was no significant association between high molecular risk by NGS and OS (HR 1.45, 0.59-3.58) or PFS (HR 1.43, CI 0.65-3.13). Progressive age has discreetly impacted in OS (HR 1,05, CI 1,02-1,08), PFS (HR 1,03CI 1-1,05) and NRM (HR 1,06, CI 1,02-1,11; $p=0,002$). No differences in outcomes were found between sex, ELN 2022 risk groups, and treatment with bone marrow transplantation. **Conclusions:** NGS and cytogenetic analysis have improved precision in prognosis prediction of AML patients of each patient, allowing safe implementation of appropriate individualized therapy. This study showed association between high-risk cytogenetics and worse prognosis in AML, but no association was observed between molecular risk and AML morbimortality. Further studies with a bigger population and longer follow-up should be conducted in order to better clarify and delve deeper into the results reported in this cohort.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.490>

DESENVOLVIMENTO DE ÍNDICE PROGNÓSTICO PARA PACIENTES ADULTOS COM LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA NA REALIDADE NACIONAL

EC Chapchap^a, AL Oliveira^a, MEAJ Cavalho^b,
PEM Flores^b, VAQ Mauad^c, D Borducchi^c,
FR Kerbaux^b, N Hamerschlak^a

^a Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE), São Paulo, SP, Brasil

^b Departamento de Hematologia, Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

^c Centro de Estudos e Pesquisa em Hematologia e Oncologia (CEPHO), Hospital Estadual Mario Covas, Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), Santo André, SP, Brasil

A Leucemia linfoblástica aguda (LLA) está associada a menor sobrevida global (SG) e livre de progressão (SLP) em adultos devido a múltiplos fatores de risco e menor tolerância aos protocolos de quimioterapia. A estratificação prognóstica influencia a escolha terapêutica, incluindo a indicação do transplante alogênico de células tronco hematopoiéticas (alo-TCTH). Com objetivo de determinar um índice prognóstico integrando os fatores de risco para sobrevida em LLA, foi realizada análise multicêntrica aplicando escore prognóstico estabelecido internacionalmente. **Material e métodos:** Estudo multicêntrico, retrospectivo, com revisão de 115 prontuários de adultos com LLA, incluindo variáveis de risco: idade, leucometria, classificação citogenética, DRM, alo-TCTH, desfechos clínicos e seguimento. O índice prognóstico foi calculado individualmente e através de análise multivariada foram calculados os coeficientes odds ratio/ hazard ratio (HR/OR) com inclusão da idade e alo-TCTH. Posteriormente, os casos foram classificados em 3 categorias de risco prognóstico. Os métodos de regressão logística, modelo de Cox, Kaplan meier, logrank e regressão risco competitiva foram utilizados nas análises. **Resultados:** Dos 115 pacientes, 53,0% eram LLA-B;

21,7% LLA-T; 3,5% LLA-bifenotípica e 21,7% LLA-B Ph-positivo; média idade 41,6 anos; mediana leucometria 13.200/mm³; 19% com infiltração de sistema nervoso central; 38% citogenética de alto risco. Em relação ao tratamento, 56,4% (62/110) foram com protocolos inspirados pediatria, 21,8% não inspirados e 21,8% com inibidores de tirosina-quinase. Quanto a resposta, 44,1% (30/68) atingiram DRMneg pós indução e 65,6% (40/61) pós consolidação; 42% dos casos fizeram alo-TCTH em primeira remissão. Com mediana de seguimento de 1,7 anos, SG em 2 anos foi de 49% (95%IC 38-59%) e SLP de 41% (95%IC 30-51%). Incidências estimadas de recidiva e óbito por tratamento foram: 26% e 33%, respectivamente. Conforme índice prognóstico, pacientes foram estratificados em 3 grupos de risco, 26,7% (28/105) baixo, 34,3% intermediário e 39,0% alto. SLP 2 anos foi significativamente maior no grupo de baixo risco (68.2% - 95%IC 83.6-44.3%) em relação ao intermediário (46.8% - 95%IC 63.9-27.7%) e alto (20.9% - 95%IC 37.7-8.8%), $p: 0.0001$. Comparando tratamento, SLP 2 anos grupo tratado protocolos inspirados pediatria foi 45,4% versus outros 18,4%, $p < 0.001$. Nas categorias de risco intermediário e alto, SLP 2 anos no grupo alo-TCTH foi 52,4% (95%IC 71.8-33.4%) versus grupo quimioterapia: 13,9% (95%IC 32.1-3.2%), $p: 0,004$. **Discussão:** O índice de prognóstico modificado foi capaz de refinar a SLP esperada em cada categoria de risco, auxiliando no tratamento e indicação de alo-TCTH. Como limitações, trata-se de um estudo com amostra heterogênea, com centros de realidades distintas e seguimento relativamente curto. Os dados referentes a SLP no grupo alo-TCTH versus quimioterapia precisam ser interpretados com cautela, pois estão sujeitos a viés, uma vez o transplante seleciona um grupo mais favorável. É indicado validação em amostra maior e prospectivamente. **Conclusão:** A incorporação dos principais fatores de risco na LLA e o papel do alo-TCTH na realidade nacional, em um índice prognóstico para adultos pode estratificar de forma significativa a SLP dos pacientes em 3 categorias de risco e auxiliar na tomada de decisão clínica.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.491>

COMPARATIVE ANALYSIS BETWEEN 2010, 2017 AND 2022 EUROPEAN LEUKEMIA NET RISK STRATIFICATION RESULTS IN PATIENTS WITH AML

FK Marques^a, SSS Araujo^b, AP Sabino^c

^a Pesquisa e Desenvolvimento, Grupo Pardini, Vespasiano, Brazil

^b Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, Brazil

^c Hematologia, Faculdade de Farmácia (FAFAR), Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, Brazil

Acute myeloid leukemia (AML) is a heterogenous hematologic neoplasm characterized by recurrent cytogenetic and molecular abnormalities resulting in arrested differentiation and proliferation of immature hematopoietic precursors. Risk stratification in AML remains the principle in survival prognostication and treatment selection. Prognostication of AML

has relied mostly on cytogenetics for a long time. In recent years, many gene mutations have emerged as prognostic relevant, initially in patients with normal karyotype and then regardless of cytogenetics. The most relevant cytogenetic and molecular abnormalities are included within the current European LeukemiaNet (ELN) guidelines. The approach to AML in 2023 differs greatly from that of 10 years ago. Improved pathophysiological and genomic understanding has led to newly approved therapies. This study evaluated outcomes between the 2010, 2017 and 2022 ELN criteria in twelve patients aged ≥ 18 years with newly diagnosed AML. The age patients ranged from 18 to 76 years (median, 33 years). Our data set included results of karyotype analyses and next-generation sequencing (NGS) assays targeting recurrently mutated genes in myeloid malignancies and gene fusions. Karyotype analysis identified abnormalities in five patients (41.7%) and normal karyotype in two patients (16.6%). Five patients did not have a karyotype result, due to culture failure or lack of medical request. Molecular abnormalities occurred in 100% of patients (mutations in 16 genes, fusions involving RUNX1 and KMT2A). Overall survival ranged from 0.2 to 28.3 months (mean, 10.6 ± 8.4 months). ELN 2010 categorized as adverse three patients (25.0%). ELN 2017 and ELN 2022 categorized as risk adverse seven (58.3%) and five (41.7%) patients, respectively. Most patients with ELN 2022 adverse-risk disease were older 60 years. Compared with ELN 2017 criteria, the ELN 2022 changed the assigned risk in 16.7% of patients from adverse to intermediate risk. Updates to the ELN 2022 guidelines include removal of FLT3-ITD allelic ratio and NPM1 comutation status with subsequent allocation of FLT3-ITD into the intermediate-risk group. These changes were responsible for these risk reclassifications. There was consensus on the favorable risk classification for the three versions of the ELN. The ELN 2010, 2017 and 2022 guidelines categorized as risk intermediate 50%, 16.7% and 33.3% of patients, respectively. Patients with ELN 2022 adverse-risk AML had genetic abnormalities associated to poor prognosis, as complex karyotype, -7, KMT2A rearranged and, mutations in RUNX1, EZH2 and U2AF1. Advances in AML biology have led to an increasing complexity in prognostic estimation. This study showed the contribution of genetic abnormalities to risk stratification in AML. Consistent with prior analyses, certain ELN defining mutations and cytogenetic abnormalities were correlated with adverse prognosis.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.492>

ACUTE MYELOID LEUKEMIA IN COMPLETE RESPONSE FOR 2 YEARS WITH AZACITIDINE ASSOCIATED WITH HIGH-DOSE VITAMINS

VM Sthel, VLP Figueiredo

Serviço de Hematologia, Hospital do Servidor Público do Estado de São Paulo (HSPE), Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (IAMSPE), São Paulo, Brazil

Acute Myeloid Leukemia (AML) is an uncommon neoplasia, and its treatment is challenging. The AZAVIT-ABCEF protocol

(Plataforma Brasil-CAAE: 53015421.0.0000.5463) is of low intensity and reasonably well-tolerated. **Objective:** To report a clinical case of a patient with AML in complete remission (CR) with the protocol, cycles of 7 days every 28 days. **Materials and methods:** Descriptive work carried out through data collection from medical records. **Clinical case:** A 62-year-old woman, whose mother died from AML and did not wish to undergo intensive chemotherapy. Hb was 6.5 g/dL, leukocytes $33,800/\text{mm}^3$ with 43% blasts, and platelets $107,000/\text{mm}^3$. Myelogram was refused, and peripheral blood immunophenotyping was positive for: CD11b, CD13, partial CD14, CD15, CD33, CD36, CD64, partial CD117, weak CD123, HLA-DR, and MPO. Diagnostic AML with monocytic component in December 2020. In the first cycle, she presented non-pruritic hyperemic lesions on her face and upper limbs, and vespertine fever. Skin biopsy showed neutrophilic infiltrate, sweet syndrome. The patient left the hospital and returned 1 month later with anemia and thrombocytopenia. She complained of significant pain in the hip joint, and MRI showed soft tissue edema with moderate joint effusion. Corticosteroid therapy was initiated, resolving the inflammatory condition. Marrow examination in March 2021 and April 2022 showed CR. In April 2023, she decided to stop the protocol, and 3 months later she presented with pancytopenia, marrow with dysplastic changes and 15% blasts (CD13, CD123, CD33, CD38, CD117, TdT, and MPO). **Discussion:** The possible mechanism of action: Azacitidine - reactivation of tumor suppressor genes, transcription of differentiating genes, action on protein metabolism and microRNA inhibition, increased VDR (vitamin D receptor) expression in primitive hematopoietic cells promoting differentiation, transcription of genes related to autoimmunity, making leukemic cells visible to the immune system, reactivation of antiviral activity, and differentiation of mesenchymal cells. Vitamin B1 - cofactor in the pyruvate dehydrogenase enzyme complex, as thiamine triphosphate, which prevents the transformation of pyruvate into lactate and favors respiration through the Krebs cycle, cofactor in the metabolism of alpha-ketoglutarate, and decreases the formation of 2-hydroxyglutarate (DNA methylation), activation of the immune system, and increased neoplastic cell death via P53 (non-canonical pathway, PUMA and NOXA). Vitamin C - cofactor in the Krebs cycle reaction involving the TET2 and IDH2 genes, promoting DNA demethylation, immunomodulatory effects activating antiretroviral reactions, and increased VDR expression in primitive hematopoietic cells. Vitamin D - decreases the function of myeloid suppressor cells, increases T cell immune response, modifies the tumor microenvironment, and favors autoimmunity. It promotes differentiation by binding to VDR, which interacts with nuclear proteins that bind to vitamin A. Erythropoietin and filgrastim are differentiating agents for the erythroid and granulocytic lineages, respectively. **Conclusion:** The patient achieved CR with the treatment, and its discontinuation may have favored the appearance of previously unreported dysplasia, as well as an increase in the number of blasts. Prospective studies are needed to assess the effectiveness of the protocol.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.493>

AZACYTIDINE (A) ASSOCIATED WITH VITAMINS (B1, C, AND D) IN THE TREATMENT OF ACUTE MYELOID LEUKEMIA.

R Conserva, VM Sthel, VLP Figueiredo

Serviço de Hematologia, Hospital do Servidor Público do Estado de São Paulo (HSPE), Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (IAMSPE), São Paulo, Brazil

Objective: To report the clinical evolution of AML with complex karyotype in an elderly individual using the AZAVIT-ABCDEF protocol. **Method:** Information was obtained through electronic medical record review (HSPE–IAMSPE-SP). **Introduction:** The cellular proliferation that occurs in AMLs requires significant energy access. Warburg described in 1956 that neoplastic cells, even in the presence of O₂, utilize anaerobic metabolism. Improving the use of aerobic pathways with high doses of vitamins may favor the differentiation of hematopoietic cells. The AZAVIT-ABCDEF protocol (AZACYTIDINE 75 mg/m² subcutaneously for 7 days associated with high intravenous doses of Vitamins B1 (15-20 mg/kg every 12/12 hours), C (300 - 400 mg/kg intravenously every 12/12 hours), calcitriol 0.25 mcg orally every 6/6 hours, erythropoietin 10,000 IU subcutaneously once a day, and filgrastim 5-10 mcg/kg subcutaneously once a day) in a 28/28-day cycle. Between cycles, oral use includes Vitamin C 2 g every 8/8 hours, Benfotiamine 150 mg every 12/12 hours, Vitamin D 50,000 IU once a day until levels reach 80-100 ng/mL, and Famotidine 40 mg every 12/12 hours - (Plataforma Brasil CAAE: 53015421.0.0000.5463). After obtaining informed consent. **Case report:** Male 80-year-old in NOV/22 presented with anemic syndrome, Hb = 5.5 g/dL; Leukocytes = 3719/mm³ (20/11/0/55/14); Platelets = 38,000/mm³. Bone marrow: 30% blasts with phenotype: CD10, CD13, CD33, CD34, CD38, CD71, CD117, CD123, HLA-DR, and MPO. Karyotype: 45 XY add (3) (q21), del5, add(7) (p11.2), -9, der (12)t(12;14) (p11.2;q11.2), -14, +2mar [17]/46, XY [4]. FISH: Deletion of Chromosome 5 in 130/200 metaphases. He received 4 cycles of the protocol. Progressed with Hemogram: Hb = 14.1 g/dL; leukocytes = 13,670/mm³ (neutrophils = 10,130) and platelets = 273,000/mm³. Bone marrow: Hypercellular and normomaturative with negative minimal residual disease. Karyotype: 46, XY [20] and FISH: normal. **Discussion:** Vitamins are closely linked to the Krebs cycle, not providing energy but releasing it through intense redox mechanisms. This may contribute to better epigenetic regulation of primitive hematopoietic cells. Genes linked to epigenetics: DNMT3A, TET2, ASXL1, IDH1, and IDH2 are frequently mutated in AML and are considered important for directly or indirectly leading to DNA methylation. Azacytidine: inhibits DNMT3A and promotes cell differentiation. Vitamin: An effective guardian of aerobic metabolism, serving as a cofactor for pyruvate dehydrogenase complex (PDHC), the enzyme allowing pyruvate to enter the Krebs cycle. It also acts on alpha-ketoglutarate metabolism, reducing 2-Hydroxyglutarate (2-HG) formation and DNA methylation. Vitamin C: Cofactor of TET2 gene in DNA demethylation. Vitamin D: Binds to VDR, which heterodimerizes with retinoid-X receptor (RXR) within the cell nucleus, serving as a transcription factor for

numerous target genes. **Conclusions:** The patient exhibited an excellent response, and the AZAVIT-ABCDEF protocol should be studied in a prospective cohort to better define its role in treating AML in patients without performance status for intensive treatment. The main objective is to reduce transfusion dependence and extend survival in this population.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.494>

MYELOID ACUTE LEUKEMIA WITH INCREASED BASOPHILIC CELLS AND HISTAMINE RELEASE EPISODES

JOR Cassiano, ASH Gallotti, ACP Silva, NN Kloster, CM Freitas, MM Garcia, VM Sthel, VLP Figueiredo

Serviço de Hematologia, Hospital do Servidor Público do Estado de São Paulo (HSPE), Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (IAMSPE), São Paulo, Brazil

Objective: Reporting a case of a patient with Acute Myeloid Leukemia (AML) and increased basophils and episodes of histamine release. **Methods:** Data collection in HSPE's digital system. **Case report:** A 58-year-old woman, addicted, ex-smoker and ex-alcoholic complaining of fatigue, headache, visual scotomas and loss of 30 kgs who on physical examination showed dyspnea, splenomegaly and signs of retinal leukostasis. Hemoglobin 6.4 g/dL, leukocytes 312,870/mm³ (5% blasts) and platelets 186,000/mm³, LDH 4,317 U/L and uric acid 15 mg/dL. Myelogram: 21% blasts, some with metachromatic granules and 9% basophils. Normal karyotype and FISH. There was no description of basophils in immunophenotyping (IPP). It was not possible to measure serum tryptase and the PCR for BCR-ABL was negative. She had hydroxyurea and 1 session of leukapheresis. Ten days after discontinuation of the anti-metabolite due to leukopenia, the patient presented with hypotension and dyspnea, responsive to volume expansion, corticosteroid therapy and broad-spectrum antibiotic therapy. Without performance status for an intensive chemotherapy regimen due to chronic obstructive pulmonary disease and karnofsky= 60%, the AZAVIT-ABCDEF protocol (azacitidine associated with erythropoietin, filgrastim with high doses of vitamins B1, C and D3) was chosen, after signing a consent form - CAAE 53015421000005463. She was discharged and returned in 15 days with leukocytosis. Cytoreduction with hydroxyurea was reinitiated. A new medullary evaluation and IPP with a panel to study basophils showed increased immature basophils. There was a drop in leucometry and 5 days after its suspension, in the absence of neutropenia, she presented with dyspnea, cough, desaturation and hypotension, responsive to volume resuscitation, corticotherapy and diphenhydramine. There was no infectious focus and cultures were negative. After this second episode, the patient is on continuously use of H1 and H2 antihistamines. She is still undergoing treatment for AML, however, the protocol has been changed for azacitidine and venetoclax, for 7 days every 28 days, due to the increase in blasts in peripheral blood. She has had 2 cycles and is now in complete remission.

Discussion: However, the protocol was changed to azacitidine and venetoclax, for 7 days every 28 days, due to the increase in peripheral blood blasts, she received 2 cycles and is in complete remission. The basophilic AML classification is not standardized and the WHO classification does not specify the number of basophils. Valent et al classified basophilic leukemia in the presence of 40% of basophils, being acute if it has more than 20% of blasts. The reported case, despite not having a number of basophils above 40%, presented a typical picture of histamine release. Distinguishing the basophilic blast is difficult even with toluidine blue staining. **Conclusion:** basophils store histamine in their granules and its degranulation can lead to serious conditions with increased vascular permeability, increased complement and release of other inflammatory cytokines. There is little information about the prognosis and survival of this subtype of AML, the patient in question has a current survival of 9 months. It is important to think about this entity when the morphology and immunophenotyping are suggestive for the treatment of histamine release to be adequate, a serious and potentially fatal situation.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.495>

CLINICAL CHARACTERISTICS, COMPLICATIONS AND OUTCOME OF PATIENTS RECEIVING VENETOCLAX-BASED REGIMENS IN BRAZIL: A REAL-WORLD STUDY

M Dibai^a, M Guarana^b, RL Baptista^{c,d}, V Mauad^e, MPQ Neto^f, AAK Johann^g, FB Duarte^h, E Nunesⁱ, CS Chiattoni^j, M Nucci^{b,k}

^a Hospital Samaritano, Rio de Janeiro, Brazil

^b Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, Brazil

^c Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, Brazil

^d Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino (IDOR), Rio de Janeiro, Brazil

^e Hospital Brasil, Santo André, Brazil

^f Hospital Nossa Senhora das Graças, Curitiba, Brazil

^g Grupo Oncoclínicas, Curitiba, Brazil

^h Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Brazil

ⁱ Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, Brazil

^j Hospital Samaritano, São Paulo, Brazil

^k Grupo Oncoclínicas, Rio de Janeiro, Brazil

Introduction: The combination of venetoclax with hypomethylating agents (VEM-HM) is considered standard of care for unfit or elderly patients with acute myeloid leukemia (AML). However, in the real world, venetoclax-based regimens have been used also to treat fit patients with AML, relapsed/refractory AML, and myelodysplastic syndromes (MDS). **Objective:**

To describe the early results of a multicentric study that evaluated patients with AML or MDS treated with venetoclax-based regimens in Brazil. **Methods:** In this retrospective study, we evaluated clinical characteristics, complications and outcome of the first cycle of venetoclax-based regimens in the treatment of patients with AML and MDS. **Results:** A total of 64 patients were analyzed, 58% were male and the median age was 64 years (range 19-82). Most patients had AML (88%) with high risk disease (64%), and the main indication for venetoclax use was unfit patient (51%). VEN-HM was the most common regimen used (74%), while intensive chemotherapy regimens plus venetoclax was given in 10 patients. The most common symptoms were nausea (45%) and diarrhea (39%). Mucositis occurred in all patients receiving intensive chemotherapy vs. 20% in patients receiving VEN-HM ($p < 0.001$). Antifungal prophylaxis was used in 67.5% of patients, and micafungin was the most frequent agent (70%). Antibacterial and antiviral prophylaxis was used in 53% each. Febrile neutropenia occurred in 82% of patients, with 47% classified as fever of unknown origin, 15% bacteremia, 22% clinically documented and 15% microbiologically documented infection. Proven or probable invasive fungal disease (IFD) was diagnosed in 1 of 10 (10%) patients receiving intensive chemotherapy and 3 of 43 (7.0%) receiving VEN-HM: aspergillosis in 1, fusariosis in 2 and invasive candidiasis in 1. At the end of the first cycle, 52% of patients had complete response (CR) or complete response with incomplete hematologic recovery (CRi) and 34% were considered refractory. CR + CRi was 57.5% in patients receiving VEN-HM and 30% in patients receiving intensive regimens. Death occurred in 6% of patients. **Discussion:** This is the first real-world study in Brazil evaluating the use of venetoclax-based regimens in patients with AML or MDS. These preliminary results show that a) antibacterial, antifungal and antiviral prophylaxis are a common practice; b) most clinicians chose an echinocandin, probably to avoid venetoclax dose reduction; c) The 52% CR + CRi rate after the first cycle is similar to the rates observed in the randomized trial.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.496>

DESENVOLVIMENTO DE TESTE DIAGNÓSTICO PARA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA POR SEQUENCIAMENTO DE NOVA GERAÇÃO

FS Lupinacci^a, ARDS Fornari^a, M Elói^a, NMA Pioli^a, JVM Malvezzi^a, FPS Santos^{b,c}, ADSB Perazzio^a, CS Rocha^a, ENE Ferreira^a, ML Chauffaille^a

^a Grupo Fleury, São Paulo, SP, Brasil

^b A Beneficência Portuguesa de São Paulo (BP), São Paulo, SP, Brasil

^c Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE), São Paulo, SP, Brasil

Objetivos: Desenvolver e validar um teste genético para análise de mutações somáticas relacionadas a leucemia linfoblástica aguda (LLA) e assim dispor de uma abordagem molecular de investigação genética por meio de

sequenciamento de nova geração. **Material e métodos:** Foram selecionados, após análise de bancos de dados e literatura científica, 66 genes para o sequenciamento de nova geração. Por meio de sequenciamento do DNA identificam-se as alterações pontuais (SNVs) e as pequenas inserções e deleções em 51 genes; e, por sequenciamento de RNA, as fusões gênicas, envolvendo 27 genes. Foram utilizadas 40 amostras de pacientes e dois controles comerciais para a validação analítica e amostras de nove pacientes com diagnóstico de LLA, provenientes do Hospital Beneficência Portuguesa, para a validação clínica. **Resultados:** Na validação analítica foi identificada 92% de sensibilidade e 99% de valor preditivo positivo (VPP) para as variantes de SNV e indels. Para as fusões gênicas, a sensibilidade e VPP foram de 100% nas 27 amostras com seis tipos de fusões gênicas avaliadas (BCR::ABL1, PML::RARA, KMT2A::MLLT4, RUNX1::CBFA2T3, ETV6::RUNX1 e RUNX1::RUNX1T1). Na validação clínica, seis amostras foram submetidas, para comparação, ao teste da FoundationOne Heme, padrão-ouro para esta análise, e apresentaram 100% de concordância em relação às variantes relatadas. No que diz respeito às fusões, em três casos também houve 100% de concordância com FISH (dois com rearranjo BCR::ABL1; um com rearranjo do gene MLL). Desde a implantação do teste, foram encontrados quatro casos com fusões (TCF3::PBX1, MEF2D::BCL9, PAX5::PML e KMT2A::MAML2), dois casos com variante patogênica no gene KRAS (p.Gly13Asp) e dois no gene NRAS (p.Gln61Arg e p.Gln61His), em crianças. Entre os adultos, foram detectados 15 casos com fusões gênicas, sendo 10 com BCR::ABL1, dois com KMT2A::AFF1 e os demais com EP300::ZNF384, SET::NUP214 e TCF3::PBX1. Além disso, foram reportados outros cinco casos com variantes patogênicas relevantes, como a IDH1 p.Arg132Ser, em dois; PAX5 p.Pro80Arg, em um; e KRAS p.Gln61His e PTPN11 p.Gly503Ala, em um. **Discussão:** A LLA é um conjunto de neoplasias linfoides, geneticamente heterogêneo, com diagnóstico complexo, devido às características clínicas, morfológicas, imunofenotípicas, citogenéticas e moleculares. A detecção de diversas alterações genéticas, por meio de metodologia abrangente e mais sensível, tal qual o sequenciamento de nova geração, permite a estratificação de risco e o direcionamento apropriado do tratamento. **Conclusão:** O teste validado tem desempenho adequado tanto para a detecção de fusões como de mutações somáticas e tem se mostrado muito útil na prática clínica.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.497>

AVALIAÇÃO DE TOXICIDADE DO REGIME FLAG PARA LEUCEMIAS AGUDAS

ME Ramos^a, AC Silveira^a, RD Portugal^a, M Nucci^{a,b}

^a Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^b Grupo Oncoclínicas, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: O regime FLAG (fludarabina, citarabina e G-CSF) é utilizado em combinação com um antraciclínico na indução de remissão de pacientes com leucemias agudas em primeira

linha ou com doença recaída ou refratária. **Objetivos:** Avaliar a toxicidade do regime FLAG em uma coorte de pacientes com leucemia aguda. **Materiais e métodos:** Estudo retrospectivo, unicêntrico. Foram coletados dados de todos os pacientes que utilizaram FLAG para tratamento da leucemia mieloide ou linfóide aguda em primeira linha ou para tratamento de recaída ou doença refratária. **Resultados:** Foram avaliados 73 pacientes com idade mediana de 46 anos (variação 17 – 68), sendo 45 (61,6%) do sexo masculino. As doenças de base foram leucemia mieloide aguda em 48 (65,8%) leucemia linfóide aguda em 23 (31,5%), e leucemia mieloide crônica em crise blástica em 2 pacientes. Foram realizados 83 de ciclos de FLAG, a maioria (72,3%) para tratamento de recaída. Profilaxia antibacteriana (quinolona) foi usada em 62,7% dos ciclos e profilaxia antifúngica em 84,3% (fluconazol em 61,4%). A duração mediana da neutropenia foi de 14 dias (5 – 51) e 98,8% tiveram neutropenia febril. Bacteremia foi observada em 38 ciclos (45,8%), e *Escherichia coli* foi a bactéria mais isolada nas hemoculturas (19 episódios). Doença fúngica invasiva foi diagnosticada em 20 ciclos (24%), sendo 11 possíveis e 9 provadas ou prováveis (aspergilose em 7, fusariose em 2). Outras toxicidades frequentes foram: náuseas/vômitos (73,5%), mucosite (45,8%), dor abdominal (39,8%) e diarreia (30,1%). Houve 14 óbitos (16,9% dos ciclos, 19,2% dos pacientes), sendo 8 devido a doença refratária, 4 por infecção, 1 por sangramento no sistema nervoso central e 1 por insuficiência hepática aguda. A sobrevida mediana (Kaplan-Meier) foi de 4,7 meses, sendo 27,8 meses nos pacientes tratados em primeira linha e 3,2 meses nos pacientes em recaída ($p = 0,06$). **Discussão:** Observamos elevada toxicidade, sobretudo infecções, em pacientes tratados com FLAG, com documentação de bacteremia e doença fúngica invasiva em 45,8% e 24% dos ciclos, respectivamente. A alta mortalidade (16,9% dos ciclos) com a maioria dos óbitos ocorrendo no contexto de doença refratária reflete o mau prognóstico de pacientes com leucemia aguda em recaída. Regimes contendo drogas alvo podem resultar em maior taxa de resposta e menor toxicidade. **Conclusão:** Poucas opções de tratamento existam principalmente para os pacientes com leucemia aguda recaída. Nossos resultados confirmam que uma busca de novos tratamentos é necessária.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.498>

RELATO DE CASO: MUCOSITE SEVERA APÓS USO DE METOTREXATO EM PACIENTE PEDIÁTRICO

TS Hahn^a, GCL Bellini^a, AH Schuck^a, EW Silva^a, MFL Pezzi^a, LV Calderan^a, BK Losch^a, LM Lorenzini^a, ACF Segatto^b, A Kittel^b, KCN Corbellini^b

^a Universidade de Caxias do Sul (UCS), Caxias do Sul, RS, Brasil

^b Hospital Geral de Caxias do Sul, Caxias do Sul, RS, Brasil

Introdução: A mucosite oral é um distúrbio comum, que afeta cerca de 20 a 40% dos pacientes que realizam quimioterapia,

podendo ocorrer após a terapia antineoplásica com metotrexato (MTX), um dos agentes mais comumente associados. A mucosite pode tornar a alimentação dolorosa e difícil, podendo ser necessária nutrição parenteral (NPT) nos casos mais graves. **Objetivo:** Relatar um caso de mucosite severa, após uso de MTX, com necessidade de nutrição parenteral em um paciente com leucemia linfocítica de células T. **Relato do caso:** Menino, 13 anos, previamente hígido, procurou atendimento devido queixas respiratórias, dor de garganta, cansaço e tonturas, sendo realizado exames laboratoriais, que evidenciaram a presença de leucocitose severa (118.000 leucócitos/ mm^3), anemia (Hemoglobina de $9,6$ g/dL) e plaquetopenia (62.000 plaquetas/ mm^3). Foi realizado biópsia de medula óssea evidenciando Leucemia Linfocítica de Células T, com sistema nervoso central negativo e cariótipo normal, sendo então instaurado protocolo BFM 2009. 8 dias após última quimioterapia, no ciclo HR1, paciente evolui com pancitopenia febril e mucosite grau 4, sendo necessário internação em UTI, durante esse período, sendo instituída NPT devido à gravidade dos sintomas algícos, evoluindo com síndrome de realimentação devido grande período sem nutrição efetiva. Paciente permaneceu em regime de terapia intensiva por mais de 28 dias, evoluindo positivamente, seguindo com o tratamento após melhora clínica. Atualmente, mantém o tratamento sem sinais de doença ativa, utilizando laserterapia oral após as quimioterapias como medida preventiva de mucosite. **Discussão do caso:** O MTX está entre os três agentes citotóxicos mais comumente associados à mucosite, distúrbio que pode acometer todo trato gastrointestinal, mas que a dor geralmente resulta das úlceras orais, sendo a complicação dolorosa aguda mais comum associado à terapia antineoplásica. A mucosite oral geralmente se torna clinicamente evidente durante a primeira semana após a administração da quimioterapia, tal como foi observado no caso exposto. Os sintomas apresentados dependem do grau da mucosite, no caso em questão, a apresentação era ulcerosa grau 4, com alimentação impossibilitada. O quadro usualmente é autolimitado, resolvendo-se dentro de 10 a 14 dias após o início. O manejo da mucosite consiste na profilaxia adequada, com consulta odontológica pré-tratamento, e seu tratamento pode ser realizado com higiene oral adequada, analgesia, crioterapia, palifermina e laserterapia. A síndrome de realimentação pode ocorrer na primeira semana de retomada da ingesta alimentar. As complicações da síndrome podem ser reduzidas pelo controle e correção dos níveis de eletrólitos e de fósforo, e também pelo manejo das complicações cardiovasculares e pulmonares. **Conclusão:** Portanto, a quimioterapia com MTX é uma das principais responsáveis pelos casos de mucosite oral, sendo necessário, em alguns casos, espaçar as doses do medicamento nos ciclos subsequentes. Nos casos mais graves pode causar desnutrição devido às úlceras orais dolorosas, assim, quando a dor é refratária aos analgésicos, pode se fazer necessário a nutrição parenteral, estando atentos às complicações da síndrome de realimentação.

CUIDADOS DE ENFERMAGEM EM PACIENTES NEUTROPÊNICOS ONCO-HEMATOLÓGICOS

DPR Luz, EAM Dantas, JM Moreno,
JGS Gonçalves, RFP Fracarolli, ND Souza,
DMD Santos, E Shimoyama

Hospital de Câncer de Barretos, Fundação Pio XII,
Barretos, SP, Brasil

Objetivo: Evidenciar os cuidados de enfermagem nos pacientes onco-hematológicos na prevenção de infecções em pacientes imunossuprimidos. **Materiais e métodos:** Trata-se de um estudo transversal sobre os cuidados de enfermagem com pacientes neutropênicos do Hospital de Câncer de Barretos na Unidade de Internação de Hematologia. **Resultados:** Neutropenia febril (NF) é definida pela contagem do número dos neutrófilos abaixo de 1500 mm^3 e aumento da temperatura axilar superior à 38°C ou valores de $37,8^\circ\text{C}$ mantido por mais de uma hora. O tratamento é realizado com o uso de antibiótico de amplo espectro e controle dos sinais vitais (Venâncio, 2013). **Discussão:** A quimioterapia apresenta vários efeitos indesejáveis como: mielossupressão, febre, alterações gastrointestinais, entre outras. A febre é um sinal de urgência oncológica que pode ser neutropenia febril, podendo ser fatal para o paciente imunossuprimido (Ferreira et al, 2016). A NF ocorre geralmente entre 7 e 14 dias do término da quimioterapia ou em pacientes com neutropenia prolongada pela própria doença de base. Há três tipos de classificação de neutropenia febril, baixo risco, risco intermediário e alto risco (Amaral et al, 2020). É de extrema importância para a prevenção e manejo das complicações dos pacientes neutropênicos a realização de um conjunto de ações que estrutura os processos da assistência ao paciente, desde as informações referentes aos cuidados das doenças e tratamentos como administração do granulocine (G-CSF), higienização das mãos. No departamento de Hematologia os pacientes permanecem sob os cuidados da enfermagem continuamente, realizando exame físico detalhado, avaliando os sistemas tegumentar, respiratório e circulatório, verificando os sinais vitais a cada 2 horas, coleta de hemocultura e exames laboratoriais conforme protocolo, orientação do paciente e familiar quanto ao tratamento e cuidados domiciliares, entrega de manual após quimioterapia e higienização das mãos rigorosa. Independente de todos os cuidados é imprescindível iniciar o antibiótico dentro da primeira hora da suspeita diagnóstica de NF para um melhor desfecho. **Conclusão:** A NF é uma urgência onco-hematológica que requer uma abordagem multidisciplinar. O cuidado da enfermagem é de suma importância para o diagnóstico e início precoce do tratamento, bem como seguimento e recuperação do paciente.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.500>

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.499>

ACUTE MYELOID LEUKEMIA WITH CUTANEOUS INFILTRATION AND RESPONSE TO TREATMENT WITH AZACITIDINE PROTOCOL ASSOCIATED WITH HIGH DOSES OF VITAMIN

SLBG Oliveira, MM Garcia, VM Sthel, VLP Figueiredo

Hospital do Servidor Público do Estado de São Paulo (HSPE), Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (IAMSPE), São Paulo, Brazil

Objective: To report a case of acute myeloid leukemia (AML) with cutaneous infiltration and response to the AZAVIT-ABCDEF protocol (Plataforma Brasil CAAE: 53015421.0.0000.5463). **Methods:** to describe the single clinical case carried out through data collection from medical records and literature review. **Results:** Female, 79 years old, admitted due to chills and night sweats for 30 days, associated with an ulcerated lesion with erythematous edges, about 8 cm in the dorsal region of the right foot. Complete blood count with 6,8 g/dL hemoglobin, 105.140 leukocytes/mm³ with 70% blasts and 12.000 platelets/mm³; DHL= 1.493 U/L. Hydroxyurea 1 g/day was started for cytorreduction, transfusion support and antibiotic therapy due to suspected infection in the skin lesion. Myelogram with 83% of blasts. Positive immunophenotyping for CD13, CD15, CD33, CD34, CD38, CD71, CD117, CD123, HLA-DR. FISH for the 5p15 regions. 31 / 5q31.2, 7q31.2 / 7q22.1-q22.2, 21q22.12 / 8q21.3, 11q23.3, 16p13.11 / 16q22.1, 20q13.12 / 20q12 with trisomy 5 (20 %), 7 (10%), 8 (10%), 11 (20%), 16 (10%), 20 (10%) and tetrasomy of chromosomes 5 (40%), 8 (40%), 11 (40%), 16 (30%) and 20 (40%). Karyotype 46 XX. A diagnosis of AML was made, and the protocol started with cycles of 28 days. Evolved with control of leukocyte, maintaining levels within 10.000/mm³. The skin lesion remained with inflammatory signs even after the end of antibiotic therapy, and it was decided to start prednisone 20 mg/day for 10 days, however, without resolution. Biopsy of the lesion diagnosed infiltrative blastic lesion in the dermis with a perivascular pattern. Immunohistochemistry was positive for myeloperoxidase, lysozyme, CD34 and negative for CD117. August/23: patient in the 5th cycle with a significant reduction in the need for transfusion. Blood count: 2 / 6 Hb = 10,8 g/dL, Leukocytes = 7810 (64.2/0.8/0.4/30.4/4.2) and platelets = 178 mil/mm³. There was complete resolution of the skin lesion and absence of blasts in the periphery. **Discussion:** cutaneous infiltration by neoplastic leukocytes occurs sporadically in AML, being more frequent in monocytic leukocytes. The lesions can range from infiltrative nodular erythematous to ulcerated lesions, sometimes there is a report of pruritus. Extramedullary involvement may precede the diagnosis of acute leukemia and is also called chloroma. The genetic event and the molecular mechanism for the occurrence of this infiltration are not well established. Prognosis is poor with short survival. Eckardt et al in 2022 carried out a survey with 1583 patients with AML, in these, 14% had chloroma and cutaneous infiltration was the most frequent. There was no difference between genders or age. They had high white blood cell count and high LDH. The most common molecular alterations were PTPN11, NPM1 and FLT3-ITD. Complete remission was

rarely found with intensive schemes and deaths in the first 30 days of diagnosis were higher. In multivariate models, the presence of chloroma in the “ELN2017 risk groups and age” remains an independent factor of poor prognosis. **Conclusion:** The present case reiterates an unusual presentation of AML with cutaneous infiltration by neoplastic leukocytes. It also demonstrates resolution of the skin lesion with the AZAVIT-ABCDEF protocol and improvement of cytopenias with transfusion independence.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.501>

ESTUDO DO PAPEL DE DNMT3A E TDT NA PROMOÇÃO DE MUTAÇÕES EM FLT3 E NPM1 NA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

AKA Damasceno^a, H Bouzada^a, TF Aguiar^b, M Schramm^c, FV Mello^d, MM Lins^e, M Ikoma^f, M Emerenciano^a, BA Lopes^a

^a Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^b Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (Hemorio), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^c Prontobaby, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^d Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira (IPPMG), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^e Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), Recife, PE, Brasil

^f Hospital Amaral Carvalho (HAC), Jaú, SP, Brasil

Introdução e objetivos: A leucemia mieloide aguda (LMA) é uma neoplasia maligna do tecido hematopoietico, na qual células precursoras da linhagem mieloide adquirem uma série de mutações que bloqueiam seus programas de diferenciação e maturação. A etiologia da doença está associada a uma paisagem genômica altamente heterogênea, na qual alterações nos genes FLT3 e NPM1 destacam-se por seu impacto no prognóstico clínico. Mutações nestes genes são identificadas em 25% e 33% dos pacientes com LMA e parecem atuar sinergicamente na manutenção do estado leucêmico. Em 2019, um grupo de pesquisadores propôs que a enzima desoxinucleotidil-transferase terminal (TdT) fosse responsável pela formação de pequenas inserções ou duplicações nos genes FLT3 (FLT3-ITD) e NPM1 (NPM1c). Essas alterações estão associadas a outras mutações pré-existentes nas células, em especial as que afetam o gene DNMT3A. Como essa DNA metiltransferase pode regular a expressão gênica na célula, nós buscamos investigar se mutações em DNMT3A podem contribuir para a desregulação da expressão de TdT e, com isso, facilitar a ocorrência de mutações em FLT3 e NPM1 na patogênese molecular da LMA. **Material e métodos:** Este trabalho foi desenvolvido primeiramente em uma coorte exploratória obtida a partir de dados do TCGA (The Cancer Genome Atlas) e uma segunda etapa foi conduzida em uma coorte de validação, a partir de amostras de medula óssea e ou sangue periférico para obter DNA e RNA de pacientes diagnosticados com LMA. Os DNA's extraídos

foram amplificados por PCR convencional para a identificação de inserções nos genes FLT3 (éxon 14) e NPM1 (éxon 12), além de mutações em DNMT3A (éxons 19 e 23). As microinserções em NPM1 e FLT3 foram identificadas por análise de fragmentos e sequenciadas nos casos positivos. Mutações pontuais em DNMT3A foram identificadas por sequenciamento de Sanger. Em seguida, as análises de RT-qPCR foram realizadas para quantificar os níveis transcricionais de TdT nas amostras e correlacioná-los ao status mutacional dos genes. **Resultados:** Foram incluídos 200 indivíduos adultos (18 e 88 anos) com LMA da coorte do TCGA. A grande maioria (56%) do sexo masculino. Mutações nos genes FLT3, NPM1 e DNMT3A foram identificadas em 28%, 27% e 26% dos pacientes, respectivamente. Ao avaliar os níveis de expressão gênica e de metilação de DNMT3A entre os diferentes subtipos de LMA, notamos que estas variáveis sofrem mais variações entre os subtipos mais imaturos (M0-M4). Devido a essa observação, decidimos proceder com as análises seguintes somente para as amostras destes subgrupos. Indivíduos portadores de mutações em DNMT3A apresentaram maiores níveis de metilação dentro da região correspondente ao éxon 1 do gene DNMT3A em comparação a indivíduos selvagens ($p=0.03$). O mesmo resultado foi observado para essa região do gene em pacientes mutados para FLT3 ($p=0.04$) e NPM1 ($p=0.0001$). Pacientes mutados para DNMT3A e NPM1 apresentaram níveis transcricionais de DNMT3A mais reduzidos em comparação a pacientes selvagens. **Conclusão e perspectivas:** Mutações em DNMT3A foram associadas a maiores níveis de metilação e consequentemente expressão de TdT. Esse resultado pode estar sugerindo a existência de outros mecanismos por trás da regulação da expressão de TdT em LMA.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.502>

FREQUÊNCIA DAS TRANSLOCAÇÕES CROMOSSÔMICAS EM PACIENTES COM LEUCEMIA LINFOIDE E MIELOIDE AGUDA EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA DA AMAZÔNIA BRASILEIRA

GL Souza^{a,b}, FSA Hanna^{b,c}, JRF Fonseca^b, DS Pereira^{a,b}, GM Nogueira^{a,b}, JAC Neto^{a,b,c}, ND Araújo^{b,c}, A Malheiro^{a,c}, AG Costa^{a,b,c,d}

^a Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas a Hematologia, Universidade do Estado do Amazonas (UEA), Manaus, AM, Brasil

^b Diretoria de Ensino e Pesquisa, Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM), Manaus, AM, Brasil

^c Programa de Pós-Graduação em Imunologia Básica e Aplicada, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus, AM, Brasil

^d Escola de Enfermagem de Manaus, Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus, AM, Brasil

Objetivo: Estimar as frequências das translocações cromossômicas KMT2: AF1, ETV6:RUNX1, TCF3:PBX1, BCR:ABL p190, RUNX1:RUNX1T1, PML-RARA e CBFB-MYH11 em pacientes

diagnosticados com leucemia linfóide aguda (LLA) e leucemia mieloide aguda (LMA) na Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM). **Material e métodos:** Realizou-se um estudo transversal com amostras de sangue periférico e medula óssea coletadas ao diagnóstico (D0). A detecção das translocações cromossômicas foi realizada por RT-PCR de acordo com o consórcio BIOMED-1. **Resultados e Discussão:** No total, 90 pacientes foram incluídos no estudo, dos quais 66% eram pacientes de LLA e 34% de LMA. O imunofenótipo LLA-B comum (97%) e LMA M3 (46%) foram predominantes, bem como o gênero feminino (58% e 66%, respectivamente) e faixa etária ≥ 1 a ≤ 9 anos (44%) para LLA e ≥ 18 (61%) para LMA. As translocações BCR:ABL p190 e ETV6:RUNX1 foram predominantes (33%, respectivamente) para casos de LLA. Enquanto houve predominância de RUNX1:RUNX1T1 (46%) e PML:RARA (38%) para LMA. A diversidade epidemiológica nos subtipos de leucemia é indicativa de um papel para os fatores etiológicos, assim como determinantes genéticos e ambientais contribuem para as variações observadas em diferentes estudos. A frequência de BCR:ABL p190 foi similar à estudos no Paquistão, Líbano e China. Outros estudos afirmam uma baixa frequência (3%) em casos de LLA infantil com o prognóstico desfavorável sendo agravado pela idade. ETV6:RUNX1 corrobora com a literatura, bem como prognóstico favorável e remissão pós-indução. RUNX1:RUNX1T1 e PML-RARA também são descritas em estudos realizados no Sul do Brasil e podem estar associadas ao subtipo M3 de prognóstico favorável, confirmando os achados sobre aumento de sobrevida nestes pacientes. **Conclusão:** Assim, observamos que as frequências e distribuições das translocações nos casos de LLA e LMA estão similares aos achados observados em outros estados brasileiros e países, confirmando diferenças nos percentuais entre grupos etários e étnicos. No entanto, investigações futuras são necessárias para o entendimento do impacto destas translocações no prognóstico de pacientes com LLA e LMA. **Apoio financeiro:** FAPEAM, CNPq e CAPES, REGESAM.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.503>

RECLASSIFICAÇÃO DA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA DE ACORDO COM A CÉLULA DE ORIGEM FENOTIPICAMENTE DEFINIDA

RCB Macedo^{a,b}, CAB Garcia^{a,b}, MIA Madeira^a, AFO Costa^c, LO Marani^{a,b}, PS Scheucher^a, J Schiavinato^a, K Pagnano^d, BK Lino^d, F Kerbaury^e, E Nunes^f, ABF Glória^g, EM Rego^h, F Traina^{a,b}, LL Figueiredo-Pontes^{a,b}

^a Divisão de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular, 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 Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto (FUNDHERP), Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

^c Division of Hematology and Oncology, Department of Medicine, UAB Comprehensive Cancer Center, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Estados Unidos

^d Centro de Hematologia e Hemoterapia (Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

^e Divisão de Hematologia, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

^f Divisão de Hematologia, Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brasil

^g Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

^h Divisão de Hematologia e Hemoterapia, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP, Brasil

A Leucemia Mieloide Aguda (LMA) se origina de anormalidades genéticas ao nível das células-tronco hematopoéticas (CTH), que adquirem propriedades de células-tronco leucêmicas (CTL) com capacidade aumentada de sobrevivência e bloqueio de maturação. Hipotetizamos que a parada de maturação leucêmica por meio de definição fenotípica das células de origem possa acrescentar informações importantes sobre a biologia da LMA e contribuir para a predição de desfechos. Assim, analisamos retrospectivamente em coorte brasileira de pacientes com LMA o perfil fenotípico de maturação de blastos leucêmicos e sua associação com achados clássicos de morfologia, risco genético e informações clínicas. Foram incluídos dados de imunofenotipagem de 359 indivíduos com LMA encaminhados para o estudo ICAML2015, entre 18 e 70 anos, acompanhados durante oito anos, exceto os casos de Leucemia Promielocítica Aguda (LPA) que só foram incluídos após 2020. A expressão de CD34, CD117, CD13, CD33, CD38, (c) MPO e HLA-DR foi avaliada para a categorização nos subtipos HSC: Hematopoietic stem cell; MPP: Multipotent progenitors; CMP: Common myeloid progenitors; GMP: Granulocyte-monocyte progenitors; MP: Monocyte progenitors; GP: Granulocyte progenitors. LMAs tipo HSC foram definidas por CD34⁺, CD117^{-/+}, HLA-DR⁺, CD13/33⁻, MPO⁻. A expressão de CD13 e 33 definiu o subtipo MPP. A expressão de cMPO entre 10-70% definiu o subtipo CMP e > 70% GMP. Os subtipos MP/GP foram diferenciados pela expressão de HLA-DR no subtipo GP. A reclassificação dos casos demonstrou a seguinte distribuição: HSC (n=31, 8.64%); MPP (n=77, 21.45%); CMP (n=37, 10.31%); GMP (n=75, 20.89%); MP (n=50, 13.93%); GP (n=89, 24.79%). De acordo com a estratificação de risco da *European-Leukemia Net* 2017, dentre os subtipos HSC, MPP, CMP e GMP predominaram o risco favorável, seguidos de intermediário e adverso. Nos subtipos MP e GP, o risco intermediário foi mais prevalente em relação ao favorável e adverso. A correlação com a classificação morfológica demonstrou que LMA sem maturação, com maturação, mielomonocítica e monocítica se distribuíram de forma equivalente nos subtipos MPP, CMP, GMP, MP e GP; no subtipo HSC não se encontrou leucemia monocítica ou promielocítica, sendo esta caracteristicamente do tipo GP e raramente GMP. Para 325 pacientes, os dados dos genes NPM1, FLT3 -ITD, BAALC, EVI1 e CEBPA estavam disponíveis,

sendo encontrada com maior frequência a mutação FLT3 -ITD no subtipo MPP (26/325) e NPM1 em GP (44/325). Em algum ponto de seu seguimento 57/359 pacientes recaíram, representando nos subtipos: HSC (5/31, 16%), MPP (15/77, 19%), CMP (6/37, 16%), GMP (16/75, 21%), MP (6/50, 12%) e GP (9/89, 10%). A sobrevida global foi avaliada em 309/359 pacientes, tendo-se observado maior taxa para o subtipo GP (66%) e menor para CMP (11%) aos 24 meses de seguimento (p=0.03). Os achados apontam que as correlações entre o estado de parada de maturação da LMA e dados clínicos de estratificação de risco e sobrevida merecem atenção e melhor exploração. É possível que a combinação dos dados genéticos com a classificação imunofenotípica de origem leucêmica seja útil para aferir prognóstico na LMA, pois é plausível que as leucemias mais maduras tenham um microambiente inflamatório exuberante, capaz de modificar a imunidade antitumoral e contribuir para os desfechos diversos.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.504>

DESFECHOS E FATORES DE RISCO PARA SOBREVIDA EM LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA T: UM ESTUDO MULTICÊNTRICO BRASILEIRO

DLF Silva ^a, BKL Duarte ^b, YC Oliveira ^c, C Piaia ^d, JSR Aragão ^c, IHB Massaut ^d, ED Velloso ^a, V Rocha ^a, EM Rego ^a, WFS Júnior ^a

^a Divisão de Hematologia, Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP, Brasil

^b Hematologia, Hospital de Clínicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

^c Hematologia, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^d Hematologia, Centro de Pesquisas Oncológicas de Santa Catarina (CEPON), Florianópolis, SC, Brasil

Introdução: Leucemia linfoblástica T (LLA-T) representa cerca de 25% de todos os casos de LLA diagnosticadas em adultos. Esses casos são frequentemente estudados junto com casos de LLA-B, apesar de suas diferenças biológicas, ou com linfoma linfoblástico T (LL-T), que demonstra um prognóstico mais favorável. O objetivo deste estudo é relatar os resultados e encontrar fatores prognósticos em adultos com LLA-T de um estudo multicêntrico brasileiro. **Métodos:** Esta é uma coorte retrospectiva conduzida em quatro diferentes centros médicos acadêmicos localizados em três estados diferentes do Brasil. O estudo incluiu pacientes (pcts) com idade igual ou superior a 15 anos, diagnosticados com LLA-T entre jan de 2009 e jun de 2022. Os dados foram coletados dos prontuários após aprovação ética. Os desfechos de SG foram calculados por Kaplan-Meier, com análise de regressão de Cox para encontrar fatores de risco. A recaída e a mortalidade não recaída (MNR) foram calculadas por meio de análise de risco competitivo. **Resultados:** 97 pacientes foram incluídos no estudo, com idade mediana de 27 anos (15-82). LLA-T tímica representou 50% dos casos. Bulky mediastinal foi relatado em

48% e a positividade geral da avaliação inicial do líquido foi de 12,5% (por morfologia ou citometria de fluxo). 88% dos pcts foram tratados com regimes pediátricos (baseados em ASP), principalmente GMALL adaptado (43%) e BFM adaptado (22%). ASP nativa de *E. coli* foi usada em 76% dos pcts e PEG-ASP foi utilizada nos demais casos. Cerca de 15% dos pacientes tiveram trombose, sendo 64% associados ao uso da ASP. Após o tratamento inicial, 77,3% dos pcts alcançaram RC. 11,3% dos pcts foram a óbito durante a indução, enquanto 8% foram refratários. A análise univariada para RC mostrou correlação com idade ($p = 0,002$), bulky ($p = 0,016$) e uso de ASP ($p = 0,009$). O seguimento mediano foi de 6 anos. TCTH alogênico foi realizado em 18 pcts, sendo 11/18 na primeira RC. A SG em 5 anos e a SLE em 5 anos foram de 43,7% (IC95%:34,4-55,5) e 36,4% (IC95%:27,9-47,5). A taxa de recaída em 5 anos e a MNR foram de 35,6% e 27,9%, respectivamente. Entre os pcts que se submeteram ao TCTH alogênico, a SG foi de 64%. Na análise univariada, a idade mais avançada (HR 1,02 [1,01-1,04], $p < 0,01$) foi associada a menor SG. Já LLA-T tímica (HR 0,53 [0,3-0,96], $p = 0,03$) e uso de ASP (HR 0,34 [0,16-0,71], $p < 0,01$) foram associados a maior SG. A contagem inicial de leucócitos não foi estatisticamente associada à SG. Posteriormente, realizamos uma análise de subgrupo focada na população AYA (idade entre 15-45 anos). Nesse subgrupo ($n = 85$), 89% foram tratados com ASP e a SG5 foi de 46,5%. Na análise univariada, a trombose (HR 2,21 [1,09-4,48], $p = 0,02$) foi associada a menor SG, enquanto LLA-T tímica (HR 0,48 [0,24-0,93], $p = 0,03$) e o uso de ASP (HR 0,31 [0,13-0,75], $p < 0,01$) foram associados a maior SG. Na análise multivariada, LLA-T tímica (HR 0,50 [0,25-0,98], $p = 0,04$) e trombose (HR 2,23 [0,97-5,13], $p = 0,054$) permaneceram associadas à SG, enquanto a idade mais avançada não foi (HR 1,004 [0,96-1,04], $p = 0,81$). **Conclusão:** Os resultados deste registro são comparáveis com estudos mais antigos dos grupos GMALL, UKALL e JALSG. Atualmente, grupos europeus têm relatado taxas de SG acima de 70% para adultos com LLA-T. Em nosso cenário, mesmo na população AYA, a SG ficou abaixo do esperado. O aumento da MNR devido à toxicidade e o acesso limitado ao TCTH alogênico podem ter contribuído para esses resultados. A LLA-T tímica continua sendo um subtipo de menor risco, já a trombose surgiu como um fator de risco independente para a SG na população AYA, porém requer mais pesquisas. Até onde sabemos, este é o primeiro estudo específico sobre LLA-T em adultos da América Latina.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.505>

PSEUDOTUMOR CEREBRAL ASSOCIADO AO USO DE ÁCIDO ALL-TRANS RETINÓICO - RELATO DE CASO

IAS Plentz, BM Borges, FC Domingos, GF Colli, IZ Gonçalves, IA Siqueira, MB Carneiro, NS Castro

Hospital de Câncer de Barretos, Fundação Pio XII, Barretos, SP, Brasil

Objetivo: Relatar um caso de pseudotumor cerebral associado ao uso de ácido all-trans retinóico (ATRA) em uma paciente

com leucemia promielocítica aguda (LPA), a partir de informações obtidas em revisão de prontuário e revisão de literatura. **Relato de caso:** M.A.N, feminina, 29 anos, obesidade grau III (IMC 51,1) com quadro de fraqueza, tontura e surgimento de petéquias, sem outros sangramentos há aproximadamente 2 meses. Realizado hemograma evidenciando pancitopenia, optado por realização de mielograma e imunofenotipagem onde foram detectadas 66,7% de células blásticas (CD34- HLA-DR+) com expressão de marcadores mieloides (CD13, CD15, CD33, CD117, MPO) e biologia molecular positiva para t(15;17) PML::RARA. Iniciada terapia de indução com ATRA e trióxido de arsênico (ATO) conforme protocolo institucional. Após um mês, paciente iniciou quadro de turvação visual, cefaleia, náuseas e vômitos. Foi avaliada pela oftalmologia que evidenciou papiledema. Realizada ressonância magnética do encéfalo, das órbitas e angioressonância venosa com discreta proeminência das papilas ópticas bilateralmente, tortuosidade do nervo óptico esquerdo, glândula hipofisária com discreta redução da altura e seios venosos com calibres discretamente reduzidos difusamente. Realizada punção líquórica com pressão de abertura de 24 cm H₂O com análise laboratorial normal. Feita a hipótese diagnóstica de pseudotumor cerebral, optado por suspensão da quimioterapia, iniciado acetazolamida e dexametasona. Paciente evoluiu com melhora total do quadro com retorno de tratamento em dose reduzida do ATRA (25 mg/m²) dezesseis dias após sua suspensão e seguimento ambulatorial. Atualmente PML::RARA negativo em quimioterapia de consolidação. **Discussão:** O ATRA é um metabólito do retinol e está envolvido na regulação de vários processos biológicos. Ele promove a maturação de células de pacientes com LPA, induz remissão completa em 64-100% dos pacientes. Porém alguns efeitos adversos da medicação têm sido relatados, incluindo a hipertensão intracraniana, predominantemente em pacientes pediátricos. O mecanismo de ação do ATRA na hipertensão intracraniana ainda é desconhecido, no entanto tem sido atribuído ao aumento da sensibilidade do sistema nervoso central à tretinoína. Observou-se que o uso de acetazolamida e suspensão temporária da quimioterapia foram benéficos no tratamento do quadro neurológico. A reintrodução do ATRA deve ser considerada após os sinais e sintomas melhorarem completamente. **Conclusão:** A apresentação da hipertensão intracraniana secundária ao uso de ATRA em pacientes com LPA merece consideração mesmo em adultos. Os estudos mostram também reversão do quadro neurológico com suspensão da droga e associação de diurético, além da possibilidade de retornar o tratamento após melhora do quadro.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.506>

LEUCEMIA AGUDA DE CÉLULAS DENDRÍTICAS PLASMOCITÓIDES – SOBREVIDA SUPERANDO EXPECTATIVAS SEM TRANSPLANTE ALOGÊNICO

LF Becker, GL Costa, EC Munhoz, MEB Abreu, MS Santin, MM Walz, LAPD Carmo, MP Beltrame, B Veroneze, NCR Guerrero

Hospital Erasto Gaertner (HEG), Curitiba, PR, Brasil

Introdução: A leucemia aguda de células dentrítricas plasmocitóides (LACDP), constitui uma neoplasia hematológica rara e sem protocolo de tratamento padrão. Atinge uma população idosa e masculina, geralmente entre os 70 a 80 anos, apesar de poder ocorrer em qualquer idade, inclusive nas crianças. Costuma ter envolvimento sistêmico e clínica agressiva. Uma característica que chama atenção é o envolvimento cutâneo na maioria dos pacientes, muitas vezes confundido com outras doenças cutâneas benignas. Além disso, também gera acometimento de medula óssea, linfonodomegalias, astenia e perda ponderal. Tem em sua patogênese similaridades com a mielodisplasia, bem como com as leucemias monocitoides, fazendo importante diferencial. Mais de 50% dos pacientes terão alterações citogenéticas. Não existem protocolos de tratamento padronizados. De maneira geral, esquemas mais agressivos para Leucemias Agudas mieloides e linfoides, seguidos por Transplante Alogênico, quando elegíveis, constituem a melhor estratégia atual para controle da doença. **Relato de caso:** Paciente masculino, 75 anos, multicomórbido, portador de diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial, insuficiência cardíaca, com passado de infarto do miocárdio, foi admitido em nossa unidade para investigação de síndrome consumptiva, dor abdominal e pancitopenia. Ao exame físico apresentava linfonodomegalias cervicais, mais importantes a esquerda, de até 1,5 cm. Possuía ainda baço palpável pouco abaixo do rebordo costal esquerdo, estava hipocorado e emagrecido. Sem descrição de lesões cutâneas. Laboratoriais da chegada com hemoglobina de 7,4 g/dL, anisocitose, macrocitose e leucopenia. Estava também plaquetopênico, com 35.000 mm³. Sorologias da admissão estavam negativas. Acompanhada ainda por uma neoplasia de próstata incipiente. Ao exame de medula óssea, apresentava citogenética normal. A imunofenotipagem confirmava o diagnóstico de LACDP com positividade para CD56, CD123, HLA-DR, negativo para CD4, CD33, CD34 e CD117. Devido a fragilidade do paciente, foi proposto esquema “CHOP” inicialmente. Teve uma síndrome de lise tumoral grave, com disfunção renal aguda e hipercalemia. Respondeu bem a medidas clínicas de suporte. Foi então deescalado para esquema “COP”, totalizando mais de 8 meses até completar os 5 ciclos complementares. Apresentou DRM negativa em duas avaliações subsequentes, a última em 06/2021. Necessitou realizar ainda radioterapia por progressão da neoplasia de próstata ao final de 2021, com boa resposta na época, mantendo seguimento com equipe de uro-oncologia. Em avaliação de controle em 06/2022, apresentou recaída de doença com mesmo fenótipo do diagnóstico e sintomas constitucionais. Foi proposto novo esquema baseado em terapia para leucemia aguda, composto por Ciclosfamida, Etoposídeo, Metotrexato, Citarabina e Vincristina. Teve toxicidade limitante após 1 ciclo. Foi optado por esquema paliativo com vincristina e prednisona, com tolerância melhor. Devido a progressão de doença, com infiltração de SNC, mas ganho de performance, optado por trocar esquema para azacitidina e venetoclax, com radioterapia para sistema nervoso central. Todavia, após 2 ciclos, teve novamente toxicidade impossibilitando manutenção da terapia, falecendo logo após. **Conclusão:** Apesar do trágico desfecho do paciente, comparando com dados da literatura,

especialmente para um paciente inelegível ao transplante alogênico, houve uma sobrevida acima da média, com longo período de DRM negativa apesar da terapia subótima com esquema “COP”, com intervalos maiores do que os previstos por toxicidade e internações. Houve um momento de progressão mais agressiva, porém a performance limitante impediu terapias mais agressivas que pudessem trazer ainda mais sobrevida ao paciente.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.507>

LEUCEMIA AGUDA PROMIELOCÍTICA JUVENIL: RELATO DE CASO COM A INTEGRAÇÃO ENTRE O ESTUDO CITOMORFOLÓGICO, IMUNOFENOTÍPICO, CITOGENÉTICO E MOLECULAR

P Belline, FGP Cunha, N Gabur-Junior, RA Souza

Sollutio Diagnósticos, Indaiatuba, SP, Brasil

Introdução: A leucemia promielocítica aguda (LPA) é um subtipo de leucemia mieloide aguda (LMA) onde a caracterização laboratorial deve ser realizada por diferentes métodos. É um dos subtipos mais graves das LMAs ao diagnóstico, decorrente de maior prevalência de eventos hemorrágicos/trombóticos, possui terapia específica e altas taxas de sobrevida com o emprego de tratamento adequado iniciado precocemente. **Objetivos:** Mostrar a importância da realização e integração de diferentes exames no diagnóstico, permitindo uma terapia rápida e precisa. **Materiais e métodos:** A amostra de medula óssea de um paciente do sexo masculino, 16 anos de idade, foi submetida a exames de citologia por microscopia, a imunofenotipagem painel de Leucemia Aguda, por citometria de fluxo, o cariótipo hematológico através da análise dos cromossomos em sistema de imagem e a biologia molecular pelo método de RT-PCR, onde foi realizada a pesquisa do rearranjo PML-RARA qualitativo. **Resultados:** A citologia apresentou leucose aguda, sugestivo de LMA, especificamente LPA; a imunofenotipagem foi compatível com LMA, sendo as análises de cariótipo e biologia molecular priorizadas. A citogenética apresentou além da translocação 15 e 17, trissomia dos cromossomos 13 e 21 em todas as metáfases analisadas, a biologia molecular detectou o rearranjo PML/RARA. **Discussão:** Os resultados obtidos na citologia, imunofenotipagem e biologia molecular apresentaram padrão típico para LPA, o cariótipo apresentou além da alteração clássica t(15;17), trissomias adicionais, o que confere um prognóstico ainda incerto, mas em tempo ágil, em virtude da integração entre as áreas e agilidade de resultados, o paciente teve acesso a terapia específica precocemente. **Conclusão:** A realização de exames que oferecem diferentes abordagens e otimização de prazos permitem ao médico assistente acesso às informações mais completas para uma investigação diagnóstica, orientação terapêutica e seguimento dos pacientes com diagnóstico de LPA em nosso serviço.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.508>

AVALIAÇÃO SOCIOECONÔMICA DOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM LEUCEMIAS AGUDAS NO RIO GRANDE DO NORTE

IS Medeiros^a, GM Fernandes^a, DS Medeiros^a,
MHF Nascimento^a, RDA Soares^a,
MFLD Santos^b, MCFD Santos^b

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

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

Objetivos: Em enfermidades agressivas como as leucemias agudas, o reconhecimento de fatores sociais pode permitir melhor assistência e cuidado a esses pacientes. O objetivo deste trabalho é, portanto, avaliar tais variáveis e fornecer um parâmetro geral sobre os pacientes diagnosticados com leucemias agudas no Rio Grande do Norte. **Material e métodos:** Os dados desse estudo foram obtidos de uma coorte, prospectiva, de base hospitalar. Foram acompanhados pacientes em diferentes instituições do Rio Grande do Norte, públicas e privadas, a partir do seu diagnóstico, seguindo com a evolução e desfecho de seus casos entre junho de 2020 e julho de 2023. Os dados foram coletados a partir de formulários pré-estabelecidos e entrevistas, sendo a análise sociodemográfica composta por local de residência, idade, sexo, escolaridade e renda do domicílio. Para este estudo, foram analisados 94 pacientes, acompanhados neste período. **Resultados:** Após a análise, dos 94 pacientes, 1 foi excluído por ainda não ter seu diagnóstico concluído. Assim sendo, os 93 indivíduos analisados foram agrupados em leucemia mieloide aguda não-M3 (59 pacientes), mieloide aguda M3 (9 pacientes), linfóide B (19 pacientes), linfóide aguda T (4 pacientes), aguda de fenótipo misto (1 paciente) e outras leucemias (1 paciente). Cerca de 53,7% não residiam em Natal ou Mossoró, cidades nas quais se localizam os únicos centros de tratamento do estado. Quanto ao tratamento, 67,3% foram internados em hospitais públicos e 77,7% não possuíam convênio. A mediana de membros por família era de 3 pessoas, enquanto a renda familiar era, em 31,2% dos casos, de 1 salário mínimo, com mediana geral de 2 salários. Acerca da escolaridade, 18 pacientes tinham ensino médio incompleto e 17, ensino médio completo. Considerando os pacientes com leucemia aguda não-M3 (mais predominante no estudo), 41 faleceram e, desses, 18 (43,9%) tinham renda de até 3 salários mínimos e, normalmente, tiveram tempo superior a 1 mês entre os sintomas e o diagnóstico, chegando a 6 meses. **Discussão:** Observa-se uma predominância maior de indivíduos considerados de baixa renda (renda mensal per capita de salário mínimo ou renda total familiar de até 3 salários mínimos) tanto de forma geral como dentre os óbitos da leucemia mieloide não-M3. Ademais, nota-se que dependem do serviço público e tendem a possuir baixa escolaridade, o que pode refletir em maior vulnerabilidade social e dificuldade de atendimento. Parte dessas variáveis é demonstrada, por exemplo, no longo tempo necessário desde o início dos sintomas até o diagnóstico, que foi superior nos pacientes de menor condição socioeconômica, e que também pode ter relação com a distância dos centros de

tratamento (Natal e Mossoró). Portanto, é provável, pelos dados, que haja prejuízo maior nos pacientes de menor condição financeira em termos de seu processo saúde-doença. **Conclusão:** Conclui-se, em suma, que a avaliação sociodemográfica dos pacientes analisados demonstra um predomínio das leucemias agudas em indivíduos de baixa condição socioeconômica, o que pode conferir prejuízos em diversas etapas de seu tratamento, desde o diagnóstico. É imprescindível que mais estudos sejam realizados nessa temática para orientar políticas públicas de suporte a essas famílias.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.509>

LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÔNICA OU LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA COM REARRANJO DO KMT2A? COMO CLASSIFICAR ESSES PACIENTES COM BASE NOS NOVOS CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DE 2022: RELATO DE CASO

LDV Grassi, V Weihermann, MAC Sartori,
JVMF Junior, FA Melo, AFV Agreda,
EDRP Velloso, VG Rocha, EM Rego, WFS Junior

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

Introdução: Em 2022, foram publicados pela World Health Organization (WHO), pela European Leukemia Net (ELN) e pelo International Consensus Classification (ICC) novos critérios diagnósticos para neoplasias mieloides. Estas classificações possuem pontos discordantes, como o diagnóstico de leucemia mieloide aguda (LMA) com rearranjo do gene KMT2A. Embora pela ELN e ICC haja a necessidade da contagem de blastos >10% na medula óssea (MO), pela WHO, o diagnóstico de LMA pode ser realizado com o achado isolado da alteração molecular, independente da contagem de blastos. **Objetivo:** Neste resumo, pretendemos descrever um caso clínico que confronta as novas classificações da WHO e ELN, visando ilustrar a dificuldade diagnóstica e terapêutica desse cenário. **Material e métodos:** Coleta de dados de prontuário de paciente atendida no Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo. **Resultados:** Mulher, 53 anos, com queixa de astenia e perda ponderal. Hemograma com anemia (Hb 7,1), plaquetopenia (28 mil), leucocitose (37590) com monocitose (18840) e neutrofilia (14640), achados comprovados em esfregaço de sangue periférico, sem achados de formas jovens. Mielograma: hipocelular, com hiperplasia monocítica, sem displasia e sem aumento de blastos. Imunofenotipagem: 56% de monócitos (CD64+++/CD45+/CD11b+/CD13+/CD14+/CD16+/CD56-/CD34-), sendo 95% monócitos clássicos (CD14 positivo/CD16neg). Citogenética: 46,XX,t(11;19)(q23;p13)[11]/46,XX[1], rearranjo do gene KMT2A confirmado por FISH. Biópsia de medula óssea hiperplásica (90%), hipocelularidade megacariocítica com presença de elementos hipolobados, hiperplasia granulocítica e monocítica, 2% de células CD34+. Levantadas as hipóteses de leucemia mielomonocítica crônica (LMMC) e LMA com rearranjo KMT2A. Discutido tratamento entre azacitidina +/- venetoclax e tratamento intensivo, sendo optado por indução

intensiva com "7+3", idealmente a ser consolidada com transplante alogênico de medula óssea (TMO). **Discussão:** Existe dúvida se a alteração molecular encontrada é suficiente para definirmos LMA, pois é conhecida a evolução da doença a partir desta alteração genética inicial. Sendo a paciente portadora de LMMC, a terapia inicial seria baseada em hipometilantes; sendo LMA, o tratamento seria com protocolos de indução que combinam antracíclicos e antimetabólitos, como o D3A7; ambos com proposta de TMO ao final do tratamento. Nesse caso foi optado por tratamento intensivo considerando idade, história natural de evolução da LMMC para LMA visto o rearranjo do gene KMT2A, o pior prognóstico da LMA de componente monocítico e a menor resposta que este subgrupo apresenta ao tratamento com hipometilantes associados a venetoclax. Limitada literatura em casos classificados como LMMC, porém apresentando rearranjo KMT2A demonstram que a evolução para LMA é uniformemente encontrada, com prognóstico reservado caso o TMO alogênico não seja realizado. **Conclusão:** As classificações de 2022 trazem consigo um enfoque cada vez maior das alterações genéticas para definição das neoplasias mieloides. Com novos critérios, surgem novas dúvidas, principalmente se há divergências entre as diretrizes. No caso apresentado, o achado da fusão envolvendo gene KMT2A em paciente com monocitose isolada leva à mudança diagnóstica e impacto direto na terapêutica, frisando a importância da genética em pacientes com neoplasia mieloide.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.510>

LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA SEM MANIFESTAÇÃO HEMORRÁGICA OU SINAIS DE COAGULAÇÃO INTRAVASCULAR DISSEMINADA: RELATO DE CASO

FCB Filho ^{a,b,c}, EGRA Câmara ^d, LBDO Holder ^d, JA Paiva ^d, FRA Andrade ^d, RS Alecrim ^c, GM Fernandes ^c, LP Moura ^c, BTSL Laudaes ^d, AG Maia ^c

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

^b Hospital do Coração de Natal, Natal, RN, Brasil

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

^d Universidade Potiguar (UnP), Natal, RN, Brasil

Objetivos: A Leucemia Promielocítica Aguda (LPA) da variante hipogranular, classificada como LMA-M3v, tem o oncogene PML-RARA como marcador da doença e é muito associada a manifestações hemorrágicas, como a Coagulação Intravascular Disseminada (CIVD). O objetivo do trabalho é descrever um caso de desfecho favorável de LMA-M3v de alto risco sem sinais clínicos e laboratoriais de manifestações hemorrágicas. **Material e métodos:** Trata-se de estudo observacional descritivo, na modalidade de relato de caso, utilizando-se revisão do prontuário médico hospitalar. **Resultados:** Paciente masculino, 14 anos, sem comorbidades, com histórico familiar de LMA-

M3, apresentou-se clinicamente estável, com febre e queda do estado geral há 36 horas, sem petéquias ou sinais clínicos de sangramento e/ou coagulopatia. Ao exame laboratorial: hemoglobina 8,0 g/dL; leucócitos 44.000/mm³ com 80% de blastos, sem bastonetes de Auer; plaquetas 23.000/mm³ e macroplaquetas; Tempo de Protrombina 1,6s; Tempo Tromboplastina Parcial 1s; fibrinogênio 180 mg/dL. Internação hospitalar por suspeita de LPA de alto risco e início de Hidroxiureia 3 g/dia. 2º Dia de Internação Hospitalar (DIH): 60.000 leucócitos/mm³, com 90% de blastos, estabilidade clínica, prescrição de hidroxiureia 4 g/dia. 3º DIH: 90.000 leucócitos/mm³, com 90% de blastos, plaquetas 20.000/mm³, sem sinais de sangramentos e piora clínica (instabilidade hemodinâmica, hipoxemia e dispnéia), oxigenoterapia e transferência para Unidade de Terapia Intensiva, associação de citarabina 200 mg. 4º DIH: leucometria 125.000/mm³, mielograma sugestivo de LMA-M3v e imunofenotipagem com mutação do gene PML-RARA, associação de ATRA 25 mg/m², evolução com insuficiência respiratória aguda e choque, intubação orotraqueal (IOT) e uso de droga vasoativa. 5º DIH: indução com daunorrubicina (DNR) 45 mg/m² por 04 dias consecutivos + ATRA 25 mg/m², por leucostase, alto risco de sangramento e provável Síndrome do ATRA precoce. Paciente seguiu em IOT por apenas 06 dias, evoluiu sem petéquias ou sinais clínicos ou laboratoriais de sangramento durante toda a indução e entrou em remissão após 30 dias, sendo submetido à consolidação com Trióxido de Arsênio e ATRA. **Discussão:** A LPA é frequentemente associada a manifestações hemorrágicas exuberantes, a exemplo da CIVD, que é um evento bastante característico da doença. Nesse contexto, a LMA-M3 representa um desafio diagnóstico e terapêutico, sobretudo quando há número de blastos superior a 10.000/mm³, dado o alto risco de sangramento por coagulopatia superposta e também por fenômenos trombóticos/isquêmicos. Em apresentação atípica, o caso clínico retrata paciente de alto risco que não apresentou sangramento clínico petequial, gengival ou cavitário, nem mesmo manifestação hemorrágica laboratorial, desde a manifestação da doença até a fase de consolidação do tratamento. **Conclusão:** Na LPA, a CIVD é uma marca da doença, que cursa com sangramentos profusos, desproporcionais e rapidamente fatais. A relevância do caso clínico consiste na apresentação atípica de LMA-M3 de alto risco sem sinais clínicos ou laboratoriais de manifestações hemorrágicas e que evoluiu com desfecho favorável. Destaca-se a escassez de casos semelhantes na literatura e a importância da realização de pesquisas para esclarecimento de fatores relacionados à ausência de consumo de fatores da coagulação e não desenvolvimento de coagulopatia.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.511>

ANORMALIDADES NO GENE TP53 EM ADOLESCENTE COM AUTISMO E LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE CÉLULAS T – UM RELATO DE CASO

JLC Souza ^a, MLRR Borges ^{b,c}, EF Silva ^b, FP Carvalho ^b, MTMN Cornélio ^{b,d}, TJM Salles ^b

^a Hospital da Criança de Brasília José Alencar (HCB), Brasília, DF, Brasil

^b Centro de Oncohematologia Pediátrica, Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC), Universidade de Pernambuco (UPE), Recife, PE, Brasil

^c Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará (Hemoce), Fortaleza, CE, Brasil

^d Instituto de Ciências Básicas (ICB), Universidade de Pernambuco (UPE), Recife, PE, Brasil

Introdução: O gene TP53 é um gene supressor de tumor associado a diversas neoplasias. As síndromes Li-Fraumeni e Li-Fraumeni-like são desordens hereditárias, autossômicas dominantes, complexas, na qual existem mutações germinativas no gene supressor de tumor TP53 (tumor protein p53), e que predispoem seus portadores a diversas malignidades em idade jovem. Até o presente, foram descritas cerca de 3.553 variantes, sendo encontradas 420 famílias com mutações germinativas. Em 90% dos casos são detectadas mutações pontuais. Algumas destas variantes estão intimamente associadas ao desenvolvimento de malignidades e, recentemente vem sendo associada a doenças neurológicas, como o transtorno do espectro autista (TEA). Uma variante do gene TP53 germinativa comumente relatada é a c.215C>G (pro72arg), que apesar de ser classificada como mutação benigna tem sido encontrada em diversos pacientes com câncer. As consequências dessa variante em pacientes leucêmicos são contraditórias, não existindo um consenso sobre esta variante. **Caso clínico:** Paciente, masculino, 15 anos, portador de autismo e variante germinativa c.215C>G (pro72arg) do gene TP53, desenvolveu leucemia linfóide aguda T (LLA-T) com curso muito agressivo. O paciente foi admitido com massa cervical, adenomegalias, medula óssea hiperplásica com 80% de linfoblastos. A imunofenotipagem diagnosticou LLA- near early pre T (nETP-ALL) e os estudos citogenéticos da medula óssea mostraram cariótipo:46,XY [23]/49<2n>,XY,inc[4]/65<3n>,XXY,+mar,inc[1]. Tratado com protocolo LLA-BFM2009, alocado no braço LLA-T, alto risco, mas teve recaída medular precoce, no meio da consolidação. Nesta ocasião, a coleta da medula óssea mostrou blastos grandes, intensamente vacuolizados, a imunofenotipagem o mesmo fenótipo e, a citogenética, cariótipo hipotetraploide 81-85<4n>XXYY,+mar,inc.isdel(17p)(TP53x1)[18]/46,XY[2]. O sequenciamento do TP53 do sangue periférico mostrou a variante germinativa c.215C>G(pro72arg). O paciente foi tratado com protocolo BFM-LLA recaída, 2002 e encaminhamento para o transplante de medula óssea, mas teve desfecho fatal por progressão da doença. **Discussão:** Na literatura há relato de um paciente com TEA e variante gene TP53 (c.733G>A) que apresentou LLA hipodiploide com desfecho fatal. O paciente deste relato portador de TEA e variante germinativa c.215C>G(pro72arg), desenvolveu LLA near early pré T, e um cariótipo evolutivo com clones hiperdiploide, hipotetraploide e deleção do gene TP53, evoluiu com progressão de doença por falha de resposta terapêutica, caracterizando o péssimo prognóstico. Alguns estudos relacionaram a variante c.215C>G(pro72arg) a pior resposta terapêutica em pacientes portadores de leucemia linfóide crônica, a semelhança do relato deste paciente com LLA-T, apesar de haver controversas sobre esta variante em relação a terapêutica e prognóstico desses pacientes. **Conclusão:** São necessários mais casos descritos para entender o papel da variante

TP53 c.215C>G(pro72arg) nos portadores de TEA que desenvolvem leucemia linfóide aguda.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.512>

TOXICIDADE AO TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO EM PACIENTES COM LEUCEMIAS AGUDAS NO ESTADO DO RIO GRANDE DO NORTE

MHF Nascimento^a, DS Medeiros^a, IS Medeiros^a, MFLD Santos^b, RDA Soares^a

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

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

Objetivos: Os quimioterápicos são utilizados para eliminar células acometidas por neoplasias. Entretanto, seu uso pode gerar efeitos indesejados, afetando também células saudáveis. Este estudo objetiva a análise de desfechos graves em decorrência da progressão, recidiva ou toxicidade ao tratamento de leucemias agudas. **Material e métodos:** Trata-se de um estudo observacional quantitativo, prospectivo e analítico que acompanhou 94 pacientes no período de setembro de 2020 a junho de 2023. Foram incluídos indivíduos de todas as faixas etárias, que possuíam diagnóstico prévio de leucemia aguda e residiam no Rio Grande do Norte. Foram analisados os parâmetros de pacientes que necessitaram de internação em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), suplementação de oxigênio (O2) e/ou intubação orotraqueal (IOT) após trinta dias do início do tratamento quimioterápico. A coleta de dados deu-se através de entrevista dos pacientes ou responsáveis e da análise de prontuários disponíveis em hospitais oncológicos do estado. **Resultados:** Após a análise de dados, foram excluídos 25 pacientes, os quais haviam iniciado tratamento há menos de 30 dias ou vieram a óbito antes desse período. Para o presente estudo, foram analisados 69 casos e sua necessidade de medidas de suporte anteriormente citadas (UTI, O2 e IOT). Dentre eles, verificou-se que 63,8% dos pacientes não fizeram uso dessas medidas. Entre os que necessitaram (36,2%), 23 estiveram na UTI, 21 fizeram uso de O2 e 9 foram entubados. Ademais, foi registrado óbito de 52% destes. **Discussão:** O uso de quimioterápicos antineoplásicos comumente gera sintomas de toxicidade nos pacientes. Eventos como alopecia, náuseas e neutropenia febril ocorrem com grande frequência; entretanto, seu registro na pesquisa deu-se de forma limitada, visto que muitos indivíduos acreditavam tratar-se de efeitos esperados e, portanto, não registraram de maneira objetiva sua ocorrência. Os parâmetros escolhidos para análise abrangem a internação em UTI e a ocorrência de insuficiência respiratória aguda. Apesar de geralmente estarem associados a maior gravidade em outras patologias, dentre os pacientes com leucemia estudados não é possível associar sua ocorrência com maior índice de mortalidade. **Conclusão:** A análise de eventos graves decorrentes do tratamento de leucemias agudas é essencial para que parâmetros envolvidos no tratamento sejam avaliados de

maneira mais minuciosa. Entender a linha de cuidado atual nos ajuda a avaliar com mais precisão os desfechos positivos e negativos, facilitando a implementação de ações mais efetivas, que contribuam para um melhor prognóstico do paciente.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.513>

FLT3 VARIANTS IN PATIENTS WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA FROM AMAZONAS STATE, BRAZIL

MOD Santos ^a, TCD Santos ^a, GSP Braz ^a, LPS Mourão ^{a,b}, ROD Santos ^c, WO Azevedo ^c, AM Tarragô ^{a,c}, LNM Passos ^{a,c}, GAV Silva ^{a,c}

^a Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Hematologia (PPGH), Universidade do Estado do Amazonas (UEA), Manaus, Brazil

^b Universidade do Estado do Amazonas (UEA), Manaus, Brazil

^c Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM), Manaus, Brazil

Background: Acute Myeloid Leukemia a cancer of the blood and bone marrow (BM), characterized by accumulation of leukemic blasts in the BM and peripheral blood. Among the variants identified in the AML, mostly occurs in the gene FMS-like tyrosine kinase 3 (*FLT3*), occurring approximately 10-30% of the cases. *FLT3* variants, as in-frame duplications of 3 to >400 base pairs, known as internal tandem duplications (ITDs) and tyrosine kinase domain (TKD) are more prevalent, 25% and 7-10%, respectively. **Objective:** We investigated genetic variants in the *FLT3* in patients with AML, also evaluated possible association of the *FLT3* variants with clinical and laboratory data. **Methods:** The study population was composed of 18 AML patients. The nucleotide sequencing was performed in bone marrow samples, sequencing directed for ITD and TKD region (exon 9-24). **Results:** The patients included, ten (56%) are females and eight (44%) males, being twelve (67%) primary AML patients, three (16.5%) secondary AML and three patients (16.5%) with relapsed. The missense variants in the *FLT3* were identified in four patients: Y416N (exon 10), V557I (exon 13), A680V (exon 16), Y702S (exon 17) and *FLT3*-ITD (exon 14). The *FLT3*⁺ variants were observed in two patients (50%) with secondary AML, one patient (25%) with secondary AML to myelodysplasia and one patient (25%) with relapsed. According to hematological data, the percentage of blasts was higher in *FLT3*⁺ patients when compared to *FLT3*⁻ patients, 40.25% (± 31.35) and 35.23% (± 30.5), respectively. The white blood cell count was high in *FLT3*⁻ patients when compared to *FLT3*⁺ patients [14,500 mm³ (2,300-61,390) vs 10,225 mm³ (5,210-10,808)], however low red blood cell count was observed in *FLT3*⁺ patients 2.6 mm³ (± 0.77), 2.96 mm³ (± 0.39) in *FLT3*⁻ patients. Moreover, hemoglobin was higher in *FLT3*⁺ patients when compared to *FLT3*⁻ patients [9.6 g/dL (5.9 -10.8) vs 8.3 g/dL (7.0- 10.6)], as well, platelet count in *FLT3*⁺ patients [48,500 mm³ (25,500-65,500) vs 35,000 mm³ (15,000-51,000)]. **Discussion:** Previous studies have

reported that the frequency *FLT3* variants occurs in approximately 10-30% of the AML cases, in this study was observed in 22% of the cases. Different studies highlight the *FLT3*-ITD as variant more prevalent of the *FLT3*, however, here related the TKD and extracellular domain variants as more prevalent with 50% and 30%, respectively. These found may be due to the features of the study population in our region from Amazonas. **Conclusion:** Variants different are identified in the *FLT3*, we highlight the importance to investigate other variants located in the *FLT3* exome in AML patients, as well as, to evaluate possible association with change hematological, as platelet and red blood cell count.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.514>

EXPLORING THE EFFICACY OF AZACITIDINE AND VENETOCLAX COMBINATION IN TREATING ACUTE MYELOID LEUKEMIA IN CASES OF RELAPSE FOLLOWING AZACITIDINE TREATMENT AND HIGH-DOSE VITAMINS THERAPY

VM Sthel, VLP Figueiredo

Serviço de Hematologia, Hospital do Servidor Público do Estado de São Paulo (HSPE), Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (IAMSPE), São Paulo, Brazil

Objective: Report of 4 cases monitored at the do Servidor Público Estadual Hospital (IAMSPE), SP. Patients considered unfit for 3+7 regimen received AZAVIT-ABCEF (azacytidine, filgrastim, erythropoietin combined with high doses of vitamins B1, C, and D3). In cases of relapse, they were treated with azacytidine 75 mg/m² and venetoclax 400 mg for 7 days every 28 days (aza + veneto). **Methodology:** Data collection from the IAMSPE digital system. **Results:** **Patient 1:** Female, 77 years old, AML diagnosed in Oct/21. Hemogram: blasts=36%, Bone Marrow: blasts = 78%, Immunophenotype (IFT): CD13, CD15, CD33, CD34, CD71, CD117, CD123, HLA-DR. FISH: KMT2 gene trisomy in 45/200 metaphases; Karyotype: 47, XX, +11[3]/46, XX[17]. Received AZAVIT-ABCDEF for 15 months without transfusion need until worsened hemogram in Jan/23; Bone Marrow: blasts = 56%. Started aza + veneto in Feb/23, after 1 cycle, bone marrow: 3% immature cells and monocytosis of 13%. Sustained pancytopenia requiring blood component support for 55 days. Cycle 2 delayed, currently on 6th cycle, Hemogram JUL/2023: Hb = 13.8 g/dL, WBC = 6030/mm³ (62.1,70.0,2.32.4,1), Platelets = 317000. **Patient 2:** Female, 71 years old, AML diagnosed in Jan/22. Hemogram: monocytosis = 55%, Bone Marrow: blasts = 94%, IFT: CD13, CD14, CD15, CD33 CD36, CD56, CD64, HLA-DR, MPO. FISH and Karyotype: normal. Received AZAVIT-ABCDEF for 11 months without transfusion need until worsened hemogram monocytosis = 58%, Bone Marrow: blasts = 67%. Started aza + veneto in Jan/23, currently on 7th cycle. Current Hemogram: Hb = 14.5 g/dL. WBC = 3000 (2/42/10/39/16), Platelets = 204. **Patient 3:** Female, 69 years old, AML diagnosed in May/22. Hemogram: bicytopenia, Bone Marrow: blasts = 79%, IFT: CD4, partial CD11b, partial CD13, CD15, CD33, CD36, CD38, CD64,

CD56, CD123, HLA-DR, MPO. FISH and Karyotype: normal. Received AZAVIT-ABCDEF for 8 months without transfusion need until worsened hemogram in Jan/23; Bone Marrow: blasts = 35%. Started aza + veneto in Feb/23, after 1 cycle, patient developed pancytopenia and marrow showed maturation arrest. Patient had cycles postponed, completed 3 cycles with sporadic blood component need. JUL/23: Hb = 7.6 g/dL. WBC = 4020 (1/1/3/38/0/0/52/5), Platelets = 34000. **Patient 4:** Female, 58 years old, AML diagnosed in Oct/22. Hemogram: blasts = 6%, Bone Marrow: blasts = 21%, IFT: CD13, CD33, CD34, CD38, CD117, CD123, HLA-DR, MPO. FISH and Karyotype: normal. Received AZAVIT-ABCDEF for 8 months without transfusion need until worsened hemogram in Jun/23; Bone Marrow: blasts = 35%. Started aza + veneto in Jun/23, after 1 cycle, achieved remission; in the second cycle, patient developed prolonged pancytopenia and awaits marrow recovery. **Discussion:** AZAVIT-ABCDEF protocol potentially enhances mitochondrial metabolism and discourages anaerobic metabolism, inducing leukemic cells to enter the Krebs cycle and promoting differentiation. Using venetoclax during relapse possibly exploited leukemic cells' sensitivity to mitochondrial blockade with anti-BCL2, explaining the positive response in all 4 patients. **Conclusion:** The patients demonstrated an improved quality of life with increased overall survival. In this pathology where the diagnosis is practically a death sentence for individuals in this age group or with comorbidities, the results are promising.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.515>

AValiação dos Níveis de Podoplanina Solúvel em Pacientes com Leucemia Promielocítica Aguda e sua Associação com a Ativação Plaquetária

CRP Moraes^a, CMA Saraiva^a, BKL Duarte^b,
PM Campos^b, STO Saad^{a,b}, EV Paula^{a,b}

^a Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP),
Campinas, SP, Brasil

^b Centro de Hematologia e Hemoterapia
(Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas
(UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

Introdução: a coagulopatia da leucemia promielocítica aguda (LPA) é responsável por uma taxa extremamente alta de sangramento e morte precoce em um grupo de pacientes que apresenta um prognóstico de longo prazo melhor em comparação com outras formas de leucemia mieloide aguda (LMA). Recentemente, a expressão de podoplanina (PDPN), uma proteína que medeia a ativação plaquetária em contextos inflamatórios, por células leucêmicas foi descrita como relevante nessa coagulopatia. **Objetivo:** Explorar se os níveis circulantes de PDPN podem ser usados como um biomarcador de LPA e se seus níveis estão associados a marcadores clínicos ou laboratoriais de ativação plaquetária e de coagulação em LPA. **Materiais e métodos:** as amostras foram obtidas de pacientes consecutivos com LPA no momento do diagnóstico no Hospital das Clínicas da Unicamp. Amostras do biobanco de 35 pacientes com outras LMAs pareadas por idade e sexo foram

usadas em análises comparativas. Os dados clínicos e laboratoriais foram extraídos dos prontuários. Os níveis circulantes de PDPN foram medidos no plasma (EDTA) usando um kit Elisa comercial. Biomarcadores de ativação plaquetária e de coagulação foram medidos usando ensaios imunológicos multiplex. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética e todos os participantes forneceram consentimento informado por escrito. **Resultados:** os pacientes com LPA estão classificados em grupos de riscos, sendo eles baixo (3 pacientes), intermediário (17 pacientes) e alto (15 pacientes). A frequência de sangramentos, sangramento de SNC e trombose foi respectivamente de 31%, 11% e 8,5%. O fibrinogênio foi menor nos pacientes com LPA quando comparado as outras formas de LMA (115,4 (52,2-376,0) vs 383,2 (147,6-638,2) mg/dL, U = 30,00; p < 0,0001). O teste de Mann-Whitney mostrou que os níveis de PDPN foram significativamente maiores nos pacientes com LPA em comparação com outras formas de LMA (16,4 (0,5-120,5) vs 2,4 (0,37-238,9) ng/mL, U = 399,00; p = 0,01). Os níveis de P-selectina (7.194 (2.213-30.650) vs 11.292 (2.792-235.307) pg/mL, U = 357,00; p = 0,002) e CD40 ligante (100,4 (13,7-559,8) vs 196,6 (89,6-575,9) pg/mL, U = 276,00; p = 0,002) foram menores nos pacientes com LPA quando comparados as outras formas de LMA. Dentre os parâmetros testados, a PDPN correlacionou-se com o biomarcador clássico de ativação plaquetária (CD40L) em pacientes com LPA ($R_s = 0.603$; p = 0,0004). No entanto, os níveis de PDPN não foram associados ao desenvolvimento de sangramento ou trombose entre os pacientes com LPA nesta coorte. **Discussão e conclusão:** os níveis circulantes de PDPN são mais elevados em LPA e correlacionam-se com evidências laboratoriais de ativação plaquetária. Estudos adicionais são necessários para confirmar esses achados e para explorar ainda mais a associação de PDPN com a apresentação clínica de coagulopatia na LPA.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.516>

OUTCOMES IN PATIENTS WITH B-CELL PRECURSOR ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA RECEIVING INOTUZUMAB OZOGAMICIN AND PROCEEDING TO HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

M De-Lima^a, P Kebriaei^b, F Lanza^c, C Cho^d,
G Popradi^e, M Kaur^f, M Zhang^f, F Zhang^g,
E Vandendries^h, K Asomaning^h, S Dormanⁱ,
M Stelljes^j, DI Marks^k, A Cury^l, W Saber^f

^a Ohio State University, Blood and Marrow and
Cellular Therapy Program, Columbus, United States

^b MD Anderson Cancer Center, Houston, United
States

^c Ospedale di Ravenna, Ravenna, Italy

^d John Theurer Cancer Center, Hackensack
University Medical Center, Hackensack, NJ, USA

^e McGill University Health Centre, Montreal,
Canada

^f Center for International Blood and Marrow Transplant Research, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, United States

^g Pfizer Inc, Shanghai, China

^h Pfizer Inc, Cambridge, United States

ⁱ Pfizer Inc, Ontario, Canada

^j Universitätsklinikum Münster, Münster, Germany

^k University Hospitals Bristol NHS Trust, Bristol, United Kingdom

^l Pfizer Inc, São Paulo, Brazil

Objectives: Inotuzumab ozogamicin (InO), a CD22-directed antibody-drug conjugate indicated for relapsed/refractory (R/R) B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL), is associated with hepatotoxicity and hepatic veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome (VOD/SOS), particularly after post-hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). In this study, we evaluate HSCT outcomes in patients (pts) who received InO before HSCT. **Materials and methods:** This observational, post-authorization safety study included pts (≥ 18 y) in the US with B-cell precursor ALL and R/R ALL who received InO and proceeded to first allogeneic HSCT. Post-HSCT outcomes included overall survival (OS), non-relapse mortality (NRM), relapse, and adverse events (AEs). Multivariate analysis examined prognostic factors for NRM and VOD. This final analysis is based on 5-y data. **Results:** 261 pts (median age 39y, 58% male) were evaluated: 36% in first complete remission (CR1), 46% in CR2, 11% in CR ≥ 3 , 4% in first relapse, 1% in $\geq$ third relapse, and 2% with primary induction failure. Prior to HSCT, 32%, 47%, 14%, 5% and $<1\%$ received 1, 2, 3, 4, and 5 InO cycles respectively: 120 pts received InO monotherapy and 112 received InO with systemic therapy (data unavailable for 29 pts). CR/CRi and MRD negativity was achieved in 80% and 64% of pts respectively after InO. Median time from last InO dose to HSCT was 2.5 mo. Post-HSCT 18-mo OS was 54% and 50% and 18-mo NRM was 22% and 25% for pts with ALL and R/R ALL respectively; most common causes of NRM were VOD (26%, 24%) and graft-versus-host disease (GVHD: 22%, 19%). AEs ≤ 100 d post-HSCT occurring in $\geq 30\%$ of pts with ALL and R/R ALL respectively were bacterial infection (51%, 56%), viral infection (44%, 44%) and acute GVHD (grades II-IV; 43%, 41%). 35 pts with ALL developed VOD: 15 cases were mild, 20 were severe and 22 died ≤ 18 mo post-HSCT; 8/35 pts received prophylactic defibrotide (22/244 of all pts). Transplant sources for the 15 mild and 20 severe cases of VOD, respectively, were peripheral blood stem cells (n=10,12), bone marrow (n=4,8) and umbilical cord blood (n=1,0). VOD incidence ≤ 100 d post-HSCT was, respectively: 20%, 17%, 10% and 16% in pts with cumulative InO doses of <1.8 , 1.8-2.7, 2.8-3.2, and ≥ 3.3 mg/m²; and 15%, 2%, 17% and 14% in pts with time from last InO dose to HSCT of 1, 1.1-1.6, 1.7-4, and ≥ 3 mo. 204 pts with ALL were included in multivariate analyses; Karnofsky score <90 or unknown (vs 90-100) and dual alkylators (compared by MAC/no dual alkylators and RIC/non-MAC) were significant negative prognostic factors for NRM at 18 mo. Dual alkylators were the only significant negative prognostic factor for VOD at 100d (compared by MAC/no dual alkylators and RIC/non-MAC). **Discussion:** In this real-world population of adults with ALL who received InO before HSCT, including heavily

pretreated pts, 18-mo OS was 54% and 18-mo NRM was 22%. Common AEs post-HSCT were bacterial infection, viral infection, and acute GVHD. **Conclusions:** VOD incidence was consistent with previous reports and dual alkylators should be avoided, when possible, in this subset of pts. Pts receiving these regimens should be considered for clinical trials testing novel prophylactic treatments for post-HSCT endothelial dysfunction syndromes, such as VOD.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.517>

AVALIAÇÃO DE VIABILIDADE DE DETECÇÃO DE DRM EM LLA-B POR CITOMETRIA DE FLUXO MULTIPARAMÉTRICA INDEPENDENTE DE CD19

R Pacca ^a, LO Marani ^{a,b}, LFB Catto ^a, TE Gonçalves ^a, JL Schiavinato ^a, PS Scheucher ^a, CAB Garcia ^a, MIA Madeira ^a, DV Clé ^{a,b}, LL Figueiredo-Pontes ^{a,b}

^a Divisão de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular, 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 Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto (FUNDHERP), Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

A Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) é uma neoplasia de células linfóides imaturas T ou B, sendo a segunda leucemia aguda mais comum no adulto. Acomete cerca de 1 a 5 /100.000 indivíduos por ano nos Estados Unidos e cerca de 66% dos casos são LLA-B. O tratamento da LLA-B consiste em quimio/imunoterapia de alta intensidade, com objetivo primário de restaurar a hematopoese normal. A monitorização de remissão de doença (Doença Residual Mensurável - DRM) é realizada em diferentes etapas do tratamento por citometria de fluxo multiparamétrica (CFMP), sendo a técnica eficaz na detecção de clones leucêmicos pós-tratamento com quimioterapia de alta intensidade. Para pacientes recaídos/refratários a terapia de resgate mais indicada consiste em imunoterapia com agentes específicos, chamados de terapias-alvo (ex: anti-CD3 + anti-CD19 -Blinatumomabe, anti-CD22 -Inotuzumabe + Ozogamicin), e a terapia com células T geneticamente modificadas - CAR-T (do inglês, Chimeric antigen receptor T Cell). Com o surgimento de tais tratamentos surge também a demanda por padronização da monitorização de DRM nos pacientes, visto que terapia pode resultar em perda de expressão de marcadores, o que inviabiliza a análise pelos métodos anteriormente padronizados, enfatizando a possibilidade de recaídas com clones emergentes negativos para a expressão de CD19, por exemplo. Assim, foi objetivo do presente estudo determinar a viabilidade de implantação de novo protocolo para detecção de DRM com base em seleção alternativa de antígenos de células B para pacientes submetidos à terapia convencional ou anti-CD19 por CFMP. Foram analisadas as medulas

ósseas de 2 doadores saudáveis, e 2 pacientes LLA-B tratados no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto - FMRP-USP, sendo um submetido à terapia HyperCVAD e 1 paciente refratário, tratado com CAR-T anti-CD19. As amostras foram preparadas de acordo com protocolo Euroflow e avaliadas quanto à expressão dos marcadores (CD45, CD34, CD38, CD81, CD10, CD20, CD19, CD22, CD24, CD66b, CD66c + CD123, CD73) por CFMP em citômetro BD Canto II e analisadas em software Infinicyt por dois observadores diferentes. Os resultados da análise DRM foram expressos como a porcentagem de células nucleadas viáveis que abrigam o fenótipo anormal, sendo a positividade definida quando igual ou maior do que 0,01%. No presente estudo de viabilidade a detecção de células B foi concordante entre os diferentes tubos, independente de marcação de CD19, não havendo diferença nas frequências observadas tanto para amostras de referência como no paciente analisado ($p=0,4478$, Kruskal-Wallis). Não foi observada diferença entre as frequências de células anormais detectadas pelos observadores ($p=0,4$, Kruskal Wallis) e nossos resultados demonstram reprodutibilidade entre as análises realizadas, com Correlação de Pearson calculada de 0,9995 (IC: 0,9949-0,999, $r^2=0,9989$). A análise de Bland-Altman demonstrou não haver divergência entre as metodologias utilizadas. Não houve diferença nas frequências obtidas dos fenótipos caracterizados como DRM+, independente da combinação de marcadores para a gate de células B (CD19xCD22, CD22xCD24, e CD24xCD66b) $p=0,667$, Friedman, $\alpha=0,05$). Em conclusão, nossos dados indicam que o monitoramento da DRM para pacientes com LLA-B tratados com imunoterapia anti-CD19 é possível por CFMP resultando em dados altamente concordantes. O desempenho do resultado preliminar exposto deve garantir resultados comparáveis ao serem avaliados em múltiplos centros, etapa em fase de planejamento, para garantir o avanço da padronização da resposta de DRM por CFMP.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.518>

COMPLICAÇÕES DOS PACIENTES PORTADORES DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EM TRATAMENTO PELO PROTOCOLO DO GRUPO DE ESTUDOS DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA INFANTIL

BAAL Santos^a, EP Leite^b, JBMSRT Lima^a,
MERSB Maia^a, MO Silva^b, PIS Sousa^a,
ALM Rodrigues^{c,d}, TJ Marque-Salles^b

^a Universidade de Pernambuco (UPE), Recife, PE, Brasil

^b Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC), Universidade de Pernambuco (UPE), Recife, PE, Brasil

^c Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brasil

^d Hospital Erastinho, Curitiba, PR, Brasil

Objetivos: A leucemia mieloide aguda (LMA) incide sobre a faixa etária pediátrica com elevada morbimortalidade e

taxas de cura subótimas. O protocolo do Grupo de Estudos de Leucemia Mieloide Aguda Infantil (GELMAI) propõe a redução da toxicidade do tratamento e de seus desfechos adversos durante a fase de indução. Este trabalho visa à análise dos efeitos colaterais apresentados pelos pacientes submetidos ao protocolo GELMAI, com ênfase na incidência de infecções e na toxicidade hepática, cardíaca e hematológica. **Métodos:** Trata-se de um estudo transversal do tipo série de casos dos pacientes menores de 18 anos, portadores de LMA, com diagnóstico confirmado entre julho de 2021 e julho de 2023, em tratamento pelo protocolo GELMAI no HUOC. Excluídos os pacientes com LMA associada a Síndrome de Down e com leucemia promielocítica. **Resultados:** Foram incluídos no estudo 7 pacientes, com idade média de 14 anos ao diagnóstico. Foi evidenciada leucocitose em 57% dos pacientes, e o mielograma demonstrou em média 53% de infiltração blástica. O subtipo FAB mais prevalente foi o M2 (4/7), destes, t(8;21) estava presente em todos. Foram reportadas demais alterações citogenéticas: o cariótipo complexo, o rearranjo MLL e a trissomia do 8. A sobrevida global correspondeu a 5/7. Em relação às infecções, mais incidentes entre as 2ª e 3ª intensificações. As septicemias representam 43,7% do total de eventos infecciosos, bem como a causa de óbito de 1 paciente da amostra, cujo agente etiológico não foi definido. As infecções bacterianas assumiram maior prevalência (40% dos casos), comparando-se às infecções fúngicas (13,3%). Na amostra estudada, 1 paciente apresentou insuficiência cardíaca no momento do diagnóstico, apresentando Troponina I com valor de 1207,9 pg/mL; fração de ejeção de 38%, disfunção sistólica e diastólica moderadas de ventrículo esquerdo. Este paciente evoluiu com melhora clínica durante dois ciclos de indução do GELMAI. Quanto à hepatotoxicidade, ocorreu em 1 paciente, com hiperbilirrubinemia total acima de 10 vezes o valor de referência do serviço (1,2 mg/dL). Esse evento ocorreu durante a fase da 2ª intensificação, em uso de Citarabina e Etoposide, drogas com potencial hepatotóxico e, foi descartada etiologia viral. **Discussão:** Observou-se predominância de pacientes adolescentes, o que coincide com o segundo pico de incidência da LMA, atrelado a prognóstico mais reservado, devido a maiores índices de toxicidade ao tratamento. Os parâmetros citogenéticos e moleculares encontrados representaram amostra predominante de prognóstico inicial favorável. A prevalência do subtipo FAB-M2, que tem diferenciação maior em relação aos demais, justifica a média inferior ao descrito na literatura de infiltração blástica ao mielograma. Os eventos infecciosos e as toxicidades encontradas ocorreram dentro do previsto. Não houve mortalidade durante a etapa de indução, a qual atingia 45% com demais protocolos aplicados no HUOC. **Conclusão:** Desfechos adversos e toxicidades constituem preditores de menores taxas de sobrevida e de mortalidade precoce, sobretudo nos países em desenvolvimento. Desta maneira, o estudo visa colaborar à elaboração de uma rede de vigilância que previna as principais complicações advindas do tratamento da LMA pelo GELMAI, através da identificação dos fatores de risco e complicações.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.519>

TRATAMENTO DE PACIENTE PORTADOR DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA COM MUTAÇÃO FLT3 E RUNX1: RELATO DE CASO

JA Gomes, LL Perruso, PB Martins, LQ Marques, DSC Filho, SB Almeida, FM Marques, MDS Pastori, KP Melillo, LLM Perobelli

Hospital de Transplantes Euryclides de Jesus Zerbini
- Hospital Brigadeiro, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A mutação do FLT3 ocorre em cerca de 20-30% dos pacientes com leucemia mieloide aguda (LMA). Com o advento dos inibidores específicos de FLT3, a classificação de risco mais recente destas leucemias mudou de alto para intermediário risco. Por outro lado, as mutações do tipo core binding factor (CBF) sabidamente apresentam um prognóstico favorável, com taxas mais altas de resposta completa e sobrevida global. A combinação de mutação FLT3 e CBF, entretanto, ainda é de difícil prognóstico, e a indicação de transplante alogênico de medula óssea (TAMO) na primeira remissão é controversa. **Objetivo:** Relatar desfecho clínico com uso de midostaurin em LMA com mutação FLT3-ITD e CBF, para o qual se optou por consolidação convencional em detrimento de TAMO na primeira remissão. **Relato de caso:** Paciente masculino, 25 anos, com relato de 10 dias de evolução de febre e cansaço progressivo. Hemograma admissional com hemoglobina 4,0 g/dL, leucócitos 8.600/mm³ e plaquetas de 17.000/mm³. Realizado esfregaço de sangue periférico com visualização de numerosas células blásticas. No mielograma, são observados 70% de blastos de médio e grande tamanho, que à imunofenotipagem (IF) revelaram blastos de fenotipo mielomonocítico e expressão anômala de CD19 e CD22. A avaliação molecular revelou presença de mutação FLT3-ITD e RUNX-1-RUNX1T1. Foi iniciada indução convencional protocolo 3+7 e uso de midostaurin 50 mg 12/12h por 11 dias. Houve remissão citomorfológica na reavaliação medular após indução. Neste momento, já se sabia que o paciente não dispunha de doadores idênticos de medula óssea, mesmo inscrito no REREME. Pela falta de substrato científico que justificasse consolidação com TAMO na primeira remissão, foi optado por consolidação com 3 ciclos de citarabina em altas doses, que transcorreram sem intercorrências. Na reavaliação medular após primeira consolidação, houve resposta completa imunofenotípica e molecular, que persistiu após o terceiro ciclo de consolidação. Atualmente, paciente em seguimento ambulatorial com resposta completa ao tratamento há 6 meses. **Discussão:** A mutação FLT3-ITD confere prognóstico intermediário aos casos de LMA, com maior risco de recaída e menor sobrevida global que as leucemias de risco favorável. O impacto da associação de uma mutação de prognóstico intermediário como a do FLT3-ITD com uma de prognóstico favorável, como a do RUNX1, ainda é alvo de discussões. Estudos retrospectivos recentes, conduzindo antes da era dos inibidores de FLT3 observaram que essa população rara de pacientes talvez não se beneficie de TAMO na primeira remissão completa. Possivelmente, o comportamento favorável das leucemias CBF suplanta o intermediário das mutações FLT3-ITD. **Conclusão:** O relato de caso exposto evidencia um desfecho favorável de paciente jovem com associação de

mutações FLT3-ITD e CBF, conduzido sem TAMO e com uso de inibidores de FLT3 na indução.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.520>

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA MIMETIZANDO APRESENTAÇÃO CLÁSSICA DE LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA: RELATO DE CASO

BAAL Santos^a, EP Leite^b, JBMSRT Lima^a, MERSB Maia^a, MO Silva^b, MS Moura^c, PIS Sousa^a, TJ Marque-Salles^b

^a Universidade de Pernambuco (UPE), Recife, PE, Brasil

^b Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC), Universidade de Pernambuco (UPE), Recife, PE, Brasil

^c Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (HEMOPE), Recife, PE, Brasil

Objetivos: Descrever evolução de paciente portador de leucemia mieloide aguda (LMA) com apresentação clínica e morfológica compatível com leucemia promielocítica aguda (LPA), porém sem achado do rearranjo gênico característico, PML-RARA ou, variantes. **Caso clínico:** Paciente, feminino, 17 anos, com história de febre e sintomas gripais há 10 dias, associados a sangramento genital e gengival, astenia e palidez. Exames admissionais revelaram leucocitose e bicitopenia. O mielograma e a imunofenotipagem diagnosticaram LMA, sugestivos de LPA. Desta maneira, foi iniciada imediatamente Tretinoína (ATRA) em associação a Citarabina (Ara-C), conforme protocolo PETHEMA (2012). Após três dias da admissão, evolui com quadro respiratório grave atribuído inicialmente a síndrome do ATRA, com posterior confirmação de sangramento pulmonar bilateral secundária a provável leucostase. Assim, foi transferida para UTI, suspenso o ATRA e mantida citorredução com Ara-C. Após 10 dias, em melhora clínica, foi admitida novamente em leito de enfermaria e reiniciada indução, com Ara-C e Idarrubicina. Concluída fase de indução, a paciente evolui com aplasia e realizada nova coleta de mielograma e imunofenotipagem, que evidenciaram falha terapêutica, com persistência de 60% de blastos. A paciente evoluiu com agravamento clínico, sendo optado por nova indução, com o protocolo BFM (2004) adaptado, baseado na associação de Idarrubicina, Etoposídeo, sem antracíclicos. Nesta ocasião, os resultados dos estudos moleculares (FISH e PCR) mostraram negatividade para mutação PML-RAR α ou rearranjos habituais, sendo afastado o diagnóstico de LPA. Novo mielograma mostrou medula óssea em remissão da doença (M0-M1), DRM negativa. Optado por dar continuidade ao tratamento no protocolo GELMAI - que se baseia na utilização de Ara-c em baixas doses - na Intensificação, Risco Intermediário, e manutenção do ATRA, até total esclarecimento molecular afastado diagnóstico de LPA a paciente realizou 01 ciclo de Venotoclax e Ara-C. **Discussão:** Dentre os diversos subtipos da Leucemia Mieloide Aguda (LMA), a LPA constitui doença de elevada gravidade, caracterizada por distúrbios trombo-hemorrágica, sendo as complicações

hemorrágicas a maior causa de morbimortalidade da doença. Nestes casos, o tratamento precoce com ATRA é capaz de induzir os blastos anômalos à diferenciação e à morte celular programada, tratamento que deve ser iniciado prontamente à suspeição clínica da APL. Em se tratando de LMA, a Ara-C pode ser agente citorredutor de escolha, com resposta esperada em todas as formas de leucemia aguda, ora por proliferação linfóide, ora por proliferação mieloide. Por outro lado, o ATRA é apenas efetivo em casos de APL, e está atrelado a potenciais desfechos adversos como a síndrome do ATRA, hipótese diagnóstica levantada neste caso. **Conclusão:** O presente estudo fundamenta a importância de do diagnóstico genético confirmatório para a suspeição dos casos de APL, que precocemente devem realizar o ácido versanoide (ATRA) visando à redução da morbimortalidade, que nestes casos, estão especialmente atreladas aos distúrbios trombohemorrágicas decorrentes da presença do transcripto do rearranjo PML-RARA. No contexto, de indefinição diagnóstica, o ATRA deve ser imediatamente iniciado até definição diagnóstica definitiva.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.521>

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA COM KMT2A-PARTIAL TANDEM DUPLICATION: UMA SÉRIE DE CASOS

CA Silva, FR Mendes, L Nardinelli, I Bendit, E Velloso, EM Rego, V Rocha, WF Silva

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

Introdução: Rearranjos envolvendo o gene KMT2A são comumente encontrados em leucemia mieloide aguda (LMA), sendo reconhecidos como alterações de prognóstico adverso nesta doença. Estes rearranjos são frequentemente detectados por cariótipo convencional, por hibridização in situ fluorescente ou técnicas de sequenciamento de nova geração (NGS). A duplicação parcial em tandem do gene KMT2A (KMT2A-PTD), embora descrita há quase 30 anos na LMA, é raramente pesquisada em painéis diagnósticos convencionais e pouca informação é disponível na literatura brasileira. Dados recentes apontam que esta alteração possui, além de impacto prognóstico adverso, perfil de expressão gênica diferente das LMAs com rearranjo do gene, além de um perfil característico de comutações. A classificação European Leukemia Net (ELN) 2022 destaca que esta alteração não modifica a categoria de risco do paciente. O presente estudo tem como objetivo avaliar a frequência da KMT2A-PTD em uma coorte de pacientes adultos com LMA, visando reportar sua frequência e características clínicas relacionadas. **Métodos:** A pesquisa do KMT2A-PTD foi realizada por RT-PCR, seguido de eletroforese em gel de agarose em amostras de medula óssea ou sangue periférico colhidas no diagnóstico da LMA. Todos os pacientes diagnosticados entre 2017 e 2021 no Hospital das Clínicas da FMUSP, com RNA disponível para análise foram incluídos. Os dados de prontuário foram revisados, assim como demais achados genéticos. **Resultados:** Foram analisadas amostras de 106 pacientes adultos diagnosticados com

LMA no período do estudo. O KMT2A-PTD foi encontrado em 6,6% (7/106). Desses pacientes, 57% eram do sexo masculino e a mediana de idade ao diagnóstico foi de 66 anos (48-79). Quanto ao número de leucócitos, a mediana encontrada foi de $20,3 \times 10^3$ ($3,1 - 134,8$). Na análise citogenética, seis dos pacientes apresentavam cariótipo normal (85%) e um deles apresentava inv(3) associada à deleção do cromossomo 7. Demais comutações foram encontradas: IDH2 (2/7), FLT3-ITD (1/7), FLT3-TKD (1/7) e NPM1 (1/7). Considerando a estratificação de risco genético da ELN, os casos seriam classificados como favorável ($n = 1$), intermediário ($n = 5$) e adverso ($n = 1$). Em relação ao tratamento implementado, 5/7 pacientes (71%) foram submetidos a indução convencional “7+3”, e outros dois foram considerados inelegíveis à terapia intensiva. Dos pacientes elegíveis, um faleceu por intercorrência infecciosa durante a indução e três foram refratários ao tratamento. Um único paciente respondeu a indução, sendo que aquele com a mutação NPM1. Após 1 ano e meio em remissão, apresentou recaída de doença, com resposta à terapia de resgate, porém recusou o transplante alogênico. No momento do presente estudo, apenas este paciente com NPM1 mutado recaído encontra-se vivo. **Conclusão:** Nesta coorte de pacientes adultos com LMA, foi encontrada uma frequência semelhante da KMT2A-PTD à encontrada em literatura (3-11%). Esta alteração embora pareça estar associada à prognóstico adverso, é considerada insuficiente para leucemogênese de forma isolada. Relatos da literatura apontam uma alta frequência de mutação FLT3 e DNMT3A nestes casos, com expressão gênica diferente dos casos com fusão gênica envolvendo o mesmo gene. Os dados obtidos desta série apontam que, embora rara, esta alteração deveria ser pesquisada em todos os casos de LMA, visando melhorar a capacidade prognóstica e a implementação precoce de terapias alternativas nestes casos.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.522>

LEUCEMIA DE CÉLULAS PLASMÁTICAS EM PACIENTE SEM FATORES DE MAL PROGNÓSTICO: RELATO DE CASO

MPB Malcon, NPV Silveira, FPS Michel, LF Negri, AP Gouvêa, AC Fenili, FL Moreno, LCG Trindade, S Vidor, MEZ Capra

Hospital Nossa Senhora da Conceição (HNSC), Grupo Hospitalar Conceição (GHC), Porto Alegre, RS, Brasil

Introdução: A Leucemia de células plasmáticas (LCP) é uma doença rara e agressiva, que se caracteriza pela presença de células plasmáticas circulantes no sangue periférico em pacientes que preenchem os critérios para mieloma múltiplo (MM), podendo ser primária ou como uma transformação leucêmica do MM. O objetivo deste trabalho é relatar um caso de LCP em um paciente masculino, 54 anos, diagnosticado e tratado no Hospital Nossa Senhora da Conceição, em Porto Alegre, Rio Grande do Sul. **Relato de caso:** Paciente masculino, 54 anos, procurou nosso serviço devido a quadro de lombalgia intensa há 6 meses, associado a perda ponderal e astenia. Na

chegada apresentava-se regular estado geral, emagrecido, hipocorado e desidratado. Sem presença de hepatoesplenomegalia ou linfonodomegalias. Exames laboratoriais da chegada evidenciavam Hb 8,6 g/dL, leucócitos totais $34 \times 10^9/L$ (neutrófilos 10%, blastos 2%, plasmócitos 56%, linfócitos 25%), plaquetas $114 \times 10^9/L$, creatinina 2,4, (anterior 1,05), ureia 104 mg/dL, cálcio corrigido 11,7 mg/dL, VHS 78 mm/h, LDH 226 U/L, beta-2 microglobulina 23 mg/L, IgA 7 mg/dL, IgG 7.280 mg/dL, IgM < 18 mg/dL, além da presença de lesões osteolíticas difusas em tomografia computadorizada. A eletroforese de proteínas séricas evidenciou pico monoclonal na região das gamaglobulinas (6,95d/dl). Devido às alterações laboratoriais e de exames de imagem foi realizado aspirado de medula óssea com imunofenotipagem evidenciando presença de 66% de células plasmáticas clonais que coexpressam os antígenos CD138 e CD38 de elevada intensidade, imunoglobulina de cadeia leve kappa intracitoplasmática, CD45 de fraca intensidade, CD79a intracitoplasmática e CD27, em associação à perda de expressão dos antígenos CD19 e CD81. Os plasmócitos patológicos também apresentam a expressão anômala de CD20, CD56 e CD117 compatível com LCP. Mielograma evidenciando infiltração por cerca de 70% de plasmócitos com atipias. Iniciado o tratamento quimioterápico com protocolo VCD (Bortezomib, Ciclofosfamida e Dexametasona) com boa evolução clínica e melhora laboratorial. Paciente atualmente aguardando transplante autólogo de medula óssea. **Discussão:** A LCP é uma variante rara e agressiva do MM que pode ser primária (60 a 70%) ou secundária, como uma transformação leucêmica do MM. Para diagnóstico, pacientes com critérios diagnósticos para MM devem apresentar também pelo menos um dos critérios: plasmócitos circulantes na contagem diferencial de leucócitos convencionais, derrame pleural, hepatoesplenomegalia ou elevação da lactato desidrogenase. A apresentação clínica é variável, mas incluem os achados presentes no MM, tais como anemia, injúria renal, lesões ósseas líticas e hipercalcemia, além de manifestações presentes em leucemias, como leucocitose, anemia, plaquetopenia, hepatoesplenomegalia. O tratamento consiste em quimioterapia com esquemas contendo Bortezomibe associada a Transplante de Medula Óssea Autólogo. O prognóstico da LCP é pior que o do MM, mas devido ao avanço de novas terapias tem cursado com melhora da sobrevida. Pacientes com mais de 60 anos, plaquetopenia ($<100 \times 10^9/L$) e plasmócitos $\geq 20 \times 10^9/L$ parecem estar associados com pior prognóstico. **Conclusão:** O presente caso evidencia a importância da investigação e tratamento precoce em pacientes com LCP e ilustra o caso de um paciente masculino, sem a presença dos três fatores associados a mau prognóstico citados acima.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.523>

EXPERIÊNCIA NO ÂMBITO DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE (SUS) DO HOSPITAL DE AMOR DE BARRETOS COM O PROTOCOLO VIALE-A

FC Domingos, BM Borges, IAS Plentz, GF Colli, IZ Gonçalves, IA Siqueira, MB Carneiro, NS Castro, RFP Fracarolli

Hospital de Câncer de Barretos, Barretos, SP, Brasil

Objetivo: Relatar a experiência no âmbito do SUS no Hospital de Amor de Barretos com o protocolo VIALE-A. **Material e métodos:** Avaliação retrospectiva de prontuário eletrônico dos pacientes cadastrados no sistema TASY. **Resultados:** Foram avaliados 7 pacientes, sendo três com Leucemia Mieloide Aguda (LMA) secundária à Síndrome Mielodisplásica (SMD) e quatro com LMA em pacientes inelegíveis à terapia Intensiva. Dos 7 pacientes, observamos complicações como: Síndrome de Lise Tumoral ($n = 1$), Neutropenia Febril ($n = 6$), toxicidade hematológica ($n = 5$) e óbito ($n = 3$). Quatro pacientes apresentaram remissão citomorfologica (RCM) e doença residual mínima (DRM) negativa após 2 ciclos ($n = 1$) e após 3 ciclos ($n = 2$), um paciente encontra-se em RCM e DRM positivo após 1º ciclo. Um dos pacientes realizou Transplante Alogênico de Medula Óssea por melhora do performance clínico, porém evoluindo a óbito por complicações. Em nossa prática clínica, mantemos dose reduzida de Venetoclax para aqueles pacientes em necessidade de profilaxia antifúngica com fluconazol; realizamos análise de mielograma e de DRM por citometria de fluxo após 28 dias do início do tratamento, reduzindo Azacitidina de 7 para 5 dias e Venetoclax de 28 para 14 dias nos pacientes com DRM negativa, para melhor tolerância e diminuição de efeitos adversos graves. **Discussão:** Os pacientes do Hospital de Amor de Barretos, sendo um serviço SUS, apresentam dificuldade de acesso a drogas não disponibilizadas por esse sistema. Apesar dessa dificuldade, em 14 meses, foram diagnosticados 25 pacientes com Leucemia Mieloide Aguda, dentre primárias e secundárias. Sete destes conseguiram iniciar protocolo com Azacitidina e Venetoclax, conforme indicação do estudo VIALE-A. Nossos pacientes apresentaram os principais efeitos adversos descritos no estudo, como anemia, trombocitopenia, neutropenia febril, sepse e óbito; apresentaram resposta da doença, também de acordo com a referência, dentro dos 3 primeiros meses do uso do protocolo. **Conclusão:** Apesar da pequena amostra de pacientes em nosso serviço utilizando Azacitidina e Venetoclax, nossa experiência mostra ser factível a utilização destes medicamentos em pacientes selecionados em serviço de saúde pública, com complicações e respostas não divergentes do estudo original.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.524>

P72R TP53 VARIANT AS A POTENTIAL MARKER FOR ACUTE MYELOID LEUKEMIA FROM AMAZONAS STATE, BRAZIL

GSP Braz^a, TCD Santos^a, MOD Santos^a, VC Costa^b, LPS Mourão^{a,c}, WO Azevedo^b, ROD Santos^b, AM Tarragó^{a,b}, GAV Silva^{a,b}

^a Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Hematologia (PPGH), Universidade do Estado do Amazonas (UEA), Manaus, Brazil

^b Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM), Manaus, Brazil

^c Universidade do Estado do Amazonas (UEA), Manaus, Brazil

Background: Acute Myeloid Leukemia (AML) a cancer of the white blood cells, characterized by infiltration of leukemic blasts in the bone marrow (BM), affects the proliferation and maturation of the cells in the BM. Genetic variants are related in the AML, as in the gene encodes a tumor suppressor protein TP53, associated with adverse prognostic of the disease, related with lower survival of the AML patients. **Objective:** We evaluated the presence of genetic variants in the TP53 *exome* in patients with AML, also investigated possible association of the TP53 variants with clinical and laboratory data. **Methods:** Study population was composed of 10 AML patients, the nucleotide sequencing was performed in BM samples, the presence of variants was investigated in the TP53 2 – 11 exons. **Results:** Among the patients, three (30%) are male and seven (70%) females, being six patients with primary AML, one secondary AML and three patients with relapsed. Variants different were observed in the TP53 *exome*, as more prevalent those located in the 4 exon, as P72R. Variants missense identified: L32K (exon 3), M44K, P72R, W91G and A119D (exon 4), E271D and P278L (exon 8), K357M (exon 10) and no sense variant c.1069 A>T* (exon 10). According to number of variants identified in each patient, we define as Group 1 that with 1-2 variants, >2 variants as Group 2. The white blood cell count was higher in the group 2 when compared to group 1 [10.680 (1.1215 - 86.030) vs 9.770 (4.760 - 149.900)]. As well as the red blood cell count was high in the group 2 [3.21 (2.89 - 3.59) vs 2.95 (2.57 - 3.09)], also to platelet count [44.000 (16.000 - 71.000) vs 35.000 (16.000 - 44.000)]. **Discussion:** Previous studies have shown low frequency of variants in the TP53 gene, approximately 5-10% of the AML cases and 30% related in the AML-t, the variants are prevalent in the 4 to exon, however, we identified variants in all patients. The P72R variant was common between patients, most variants occur mainly in the exon 4. **Conclusion:** Variants in the TP53 are frequently observed in AML patients, the number of variants may be associated with change hematological. We highlight the P72R variant as possible marker for disease, however, further studies are needed to evaluate the effect of this variants with outcome of the disease.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.525>

ASSOCIAÇÃO ENTRE PARÂMETROS IMUNOFENOTÍPICOS E ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO DE PACIENTES PORTADORES DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

FMCP Pessoa^a, IV Barreto^a, RB Gadelha^a,
CB Machado^a, BMD Nogueira^a, AKC Machado^a,
MEA Morais^a, MOM Filho^a, DS Oliveira^{a,b},
CA Moreir-Nunes^a

^a Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil

^b Hospital Geral de Fortaleza (HGF), Fortaleza, CE, Brasil

Objetivo: Atualmente, a ampla aplicação da imunofenotipagem e caracterização genética tornou-se fundamental para

refinamento diagnóstico, estratificação de risco, predição de prognóstico e promoção de terapia-alvo em pacientes com Leucemia Mieloide Aguda (LMA). Portanto, este estudo visou identificar possíveis correlações entre marcadores imunofenotípicos e estratificações de risco em pacientes com LMA. **Metodologia:** Esse trabalho obteve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (n° 4.798.575) e incluiu amostras de sangue periférico e medula óssea de 77 pacientes portadores de LMA atendidos no Hospital Geral de Fortaleza (HGF). Todos os pacientes foram submetidos a testes de imunofenotipagem, cariótipo e biologia molecular para que posteriormente fossem estratificados seguindo as diretrizes estabelecidas pelo European Leukemia Net de 2022. Os pacientes com foram submetidos à pesquisa das seguintes alterações: FLT3-ITD, RUNX1::RUNX1T1, CBFB::MYH11 e PML::RARA através da técnica de RT-qPCR. **Resultados:** Entre os 77 pacientes com LMA, 8 foram classificados com risco favorável, 54 com risco intermediário e 15 com risco adverso. Os fenótipos mais frequentes com o grupo de risco favorável foram CD45, CD33, CD34, CD117, HLA-DR e MPO. Em relação ao grupo de risco intermediário, os marcadores mais incidentes foram CD33, CD45, CD117, CD13, CD34 e HLA-DR. Por sua vez, os principais fenótipos associados ao grupo de risco adverso foram CD117, CD34, CD33, CD45 e CD13. Em geral, foi observada a associação de dos marcadores CD7 e CD10 com maiores taxas de óbito. Em relação às alterações genéticas que conferem um risco favorável, 1 paciente possuía a translocação CBFB::MYH11 e 7 apresentavam a translocação RUNX1::RUNX1T1. Quanto às alterações genéticas associadas ao risco intermediário, 4 pacientes apresentavam a mutação FLT3-ITD e 10 possuíam a translocação PML::RARA. **Discussão:** Estudos reportaram que taxas de sobrevida global e de remissão completa aparentam ser influenciadas pela expressão de determinados marcadores, como CD10, CD13, CD34, CD41, CD61, CD117 e HLA-DR. Estudos relataram maior expressão de CD33, CD34, CD117, HLA-DR, CD15, CD64 e CD14 em paciente com a fusão CBFB::MYH11, enquanto este trabalho observou expressão de CD45, CD34, CD227, MPO, CD38, HLA-DR e CD33. Os imunofenótipos dos pacientes com RUNX1::RUNX1T1 identificados neste estudo corroboraram com os marcadores descritos na literatura: CD34, CD117, CD13, CD33, CD19, CD56, CD38, HLA-DR e MPO. Outros trabalhos ainda identificaram fenótipos que aparentam estar associados a alterações genéticas, como os fenótipos CD33, CD34, CD123, CD25 e CD99 que predizem FLT3-ITD. Entretanto, no presente estudo foram observados CD64, CD45, CD33 e HLA-DR associados à mutação FLT3-ITD. Os pacientes com PML::RARA analisados neste estudo apresentaram os marcadores CD33, CD64, CD117, CD13 e MPO, corroborando com outros trabalhos na literatura. **Conclusão:** Através deste estudo foi possível destacar a existência de correlação entre a expressão de determinados imunofenótipos e a estratificação de risco de pacientes com LMA. A identificação dessas informações pode proporcionar um diagnóstico mais rápido e preciso, além de estratégias de tratamento mais bem direcionadas.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.526>

SARCOMA GRANULOCITICO EM FACE COMO RECIDIVA ISOLADA DE LMA

NA Leite^a, RML Borges^a, LV Oliveira^a,
LFE Santana^a, LBD Santos^a, LG Siqueira^b,
MA Dias^a, JA Santos^a

^a Hospital Universitário Professor Edgard Santos
(HUPES), Universidade Federal da Bahia (UFBA),
Salvador, BA, Brasil

^b Hospital Regional de Juazeiro, Juazeiro, BA, Brasil

Sarcoma granulócito é uma manifestação rara extramedular de neoplasias mieloproliferativas caracterizada por um tumor sólido de células mieloides imaturas. Ocorre apenas em 2,5-9,1% dos casos de Leucemia Mieloide Aguda (LMA), podendo ser sua manifestação inicial. Mais comum em tecidos moles, osso e linfonodos, sendo diferencial entre outras neoplasias e hematopoiese extra-medular, indicado biopsia de lesão sempre que possível. O caso a seguir aborda uma manifestação atípica do SG, tanto na sua extensão e localização, com sítio atípico, desse, modo evidenciando a variabilidade de apresentação dessa patologia rara. **Relato de caso:** Paciente masculino, 35 anos, hígido, com diagnóstico de Leucemia Mielomonocítica Aguda em 2018, com leucoestase sintomática além de dor torácica. Em tomografia de tórax identificada massa paravertebral extensa com centros de necrose e invasão para o interior do canal vertebral, provável sarcoma granulocítico. Realizada quimioterapia, indução com 7+3 e quatro ciclos de consolidação. Na estratificação de risco considerado como LMA de baixo risco devido cariótipo normal, com NPM1 positivo, FLT3 e KIT negativos. Apresentou remissão completa após indução, sem massas residuais, sem doador fullmatch disponível, optado por vigilância clínica. Em abril de 2023 confirma-se recidiva extra-medular isolada, após biopsia de tumoração em região maxilar esquerda ampla, com infiltração de pele e partes moles, incluindo região peri orbitária e de nervo óptico. Em imunohistoquímica positividade para MPO, CD117 e CD43, e negativo para CD34, confirmando sarcoma granulocítico mieloide, de provável fenótipo monocitoide, compatível fenótipo inicial da leucemia. Resgate com protocolo flag-dauno, com regressão da lesão, manteve-se sem envolvimento medular, solicitado radioterapia para achados residuais e TMO alogênico haplo-idêntico. **Discussão:** Historicamente o Sarcoma Granulocítico considerado doença de mal prognóstico, atualmente sem consenso na literatura devido raridade dos casos, sendo incerto se este fator se sobrepõe aos marcadores de risco avaliado por biologia molecular. Associa-se com anormalidades citogenéticas, a mais comum é a t(8;21) sendo essa marcadora de bom prognóstico na LMA. No caso descrito, cariótipo normal, avaliação de FLT3, NPM1 como favorável, corroborando com análise de bom prognóstico. Na análise imuno-histoquímica mais frequentemente positivo para MPO, seguido de CD68-KP1, com variação se origem mieloide ou monocitoide. Nesse caso imprescindível para confirmação de recidiva com marcação imunohistoquímica,

compatível linhagem monocitoide, que foi a linhagem leucêmica ao diagnóstico. As modalidades de tratamento do sarcoma granulocítico dependem se ao diagnosticado ou recaída, envolvimento medular e se pós transplante. Quando associada a LMA: quimioterapia sistêmica com possibilidade de TMO alogênico e radioterapia. Como recaída sem envolvimento medular, deve ser tratada semelhante a quadros de recidiva leucêmica pois mediana de desenvolvimento de LMA de 7 meses. **Conclusão:** Em patologias raras, relatos de casos servem como amplificação da experiência clínica. Ainda destaca-se particularidades do paciente, contexto social e recursos de cada serviço. Nesse relato, ambientado em hospital público, obtida resposta primária sustentada por 5 anos mesmo sem TMO alogênico. À recaída com regressão de lesão após quimioterapia convencional com expectativa de sustentar resposta até que possível transplante alogênico haploidentico.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.527>

PERFIL CLÍNICO E DESFECHO FINAL DOS PACIENTES INTERNADO POR NEUTROPENIA FEBRIL NO SERVIÇO DE HEMATOLOGIA DE UM HOSPITAL TERCIÁRIO EM NOVA LIMA – MG EM 2021

VG Moreira, CCO Miranda, AWA Almeida,
MLM Cortez, FB Carvalho, WM Azevedo,
AF Silva, TACB Silva, S Magalhaes

Hospital Biocor Instituto, Nova Lima, MG, Brasil

A neutropenia febril pode acometer o paciente em qualquer período da doença hematológica, sendo caracterizada pela contagem de gl menor que 1500 juntamente com episódios de febre sustentada por pelo menos 1 hora, possui uma alta morbimortalidade. Realizado um estudo com 27 pacientes, que possuíam alguma doença hematológica de base e que tiram internados ou devido a neutropenia febril ou que desenvolveram a neutropenia febril ao longo da internação, no ano de 2021 em um hospital terciário. Total de 27 pacientes foram incluídos neste estudo, é mais prevalente em idosos, e mulheres e com Leucemia Mieloide Aguda, possui um tempo de internação médio de 18 dias, e os paciente que tiveram passagem no Centro de Terapia Intensiva tiveram maior mortalidade. No terciário não houve uma bactéria mais prevalente. A evolução no tratamento de suporte reduziu a sua mortalidade, no entanto, esta patologia mantém-se como uma causa importante de morbidade, mortalidade e custos no doente oncológico. O sucesso no tratamento no tratamento requer rápida avaliação e reconhecimento da severidade do doente febril e imunocomprometido – e assim reduzir o risco de mortalidade e complicações associadas a Neutropenia Febril.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.528>

ANÁLISE CITOMORFOLÓGICA DO MIELOGRAMA DE PACIENTES COM LLA EM UM CENTRO HOSPITALAR DE REFERÊNCIA

DE Carvalho^a, ACAMVF Medeiros^b,
LCC Furtado^a, MV Montenegro^a,
MLV Montenegro^a, DM Luna^a, RC Braga^a,
EPL Rodrigues^a, MTC Muniz^a

^a Universidade de Pernambuco (UPE), Recife, PE, Brasil

^b Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

Objetivos: Dentre os subtipos de leucemia, destaca-se a Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), que afeta principalmente a população pediátrica. Os métodos diagnósticos existentes são limitados em virtude da pouca especificidade e da demora de fechamento do diagnóstico devido às variações citomorfológicas existentes nos padrões celulares. O presente estudo visa identificar padrões citomorfológicos, a partir de imagens de lâminas de mielograma de pacientes. **Material e métodos:** O estudo incluiu pacientes de 0 a 18 anos, que estejam realizando tratamento ou já tratados nos últimos 5 anos no Centro de Oncohematologia Pediátrica (CEONHPE) do Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC). Pacientes com LLA formaram o grupo experimental e aqueles com Leucemia Mieloide Aguda (LMA) ou com medula normal foram considerados o grupo controle. Os mielogramas foram utilizados para identificar características morfológicas das células imaturas e das células da linhagem linfóide, mieloide e de outros tipos de linhagens. As imagens das lâminas foram capturadas por um microscópio óptico com uma câmera do smartphone Redmi Note 9S acoplada. **Resultados:** Criou-se um banco de imagens com 44 medulas de LLA, 35 de LMA e 21 normais provenientes de 73 pacientes diferentes, com 27 medulas sendo de pacientes repetidos. A distribuição desigual para cada tipo de lâmina foi decorrente de o Biorrepositório apresentar quantidades distintas de LMA e LLA. A falta de padronização dos esfregaços proporcionou dificuldades frequentes durante a captura dos campos de células, resultando na não visualização de grânulos, de vacúolos e da relação núcleo-citoplasma em particularidades de cada tipo celular. Lâminas hipocelulares também foram um desafio, corroborando para que a quantidade de fotos por lâmina fosse priorizada a despeito do número de células por lâmina, sendo 100 fotos por esse tipo de medula e 50 em hiper celulares. **Discussão:** As alterações encontradas nas lâminas foram que a linhagem eritróide apresentou características desitropoiéticas, displasia e picocitose. A linhagem granulocítica teve maior frequência de neutrófilos, apresentando discretas alterações disgranulopoiéticas. Já a linhagem mononuclear apresentou células com diferentes graus de maturidade e a linhagem megacariocítica revelou a presença de megaplaquetas e megacariócitos. O número de células da medula foi diretamente proporcional ao nível de suspeita diagnóstica e ao diagnóstico da microscopia, sendo as medulas hiper celulares mais comuns entre os pacientes do grupo experimental e com pior prognóstico. O sexo dos pacientes correlacionou-se com as variáveis imunofenotipagem e desfecho clínico, com predominância do sexo masculino, corroborando com dados da literatura. A

quantidade de leucócitos totais esteve correlacionada com a população predominante de leucócitos e com a quantidade de células (linfocitose ou linfopenia). **Conclusão:** A análise citomorfológica através de lâminas de medula óssea é essencial para a estratificação prognóstica de pacientes com LLA. O presente estudo encontrou limitações na sua aplicação, prejudicando o diagnóstico precoce desses indivíduos. Dentre elas, destacam-se a falta de padronização dos esfregaços, a complexidade do procedimento de aquisição do material celular e o óbito de alguns pacientes, impossibilitando uma nova coleta de lâminas de melhor qualidade.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.529>

SÍNDROME DE MORGAGANI STEWART MOREL EM PACIENTE PORTADORA DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA - DIFICULDADE DE MANEJO DA DOENÇA?

VG Moreira, CCO Miranda, AWA Almeida,
MLM Cortez, FB Carvalho, WM Azevedo,
AF Silva, TACB Silva, S Magalhaes

Hospital Biocor Instituto, Nova Lima, MG, Brasil

Síndrome de Morgagni Stewart Morel (MSM) é uma doença rara, mais comum em mulheres maiores de 35 anos e que o diagnóstico normalmente é acidental. É caracterizada por um espessamento do osso frontal do crânio (hiperostose frontal), que pode ser acompanhada por obesidade, distúrbios nervos e mentais, cefaleia, distúrbios menstruais. A sua causa ainda não é completamente entendida, porém alguns casos de herança dominante foram encontrados. **Caso clínico:** Mulher de 44 anos, obesa, portadora de depressão, transtorno de ansiedade generalizada e transtorno do déficit de atenção com hiperatividade, em uso de diversos medicamentos psiquiátricos Internos no Hospital Biocor Rede D'or devido há uma leucocitose com 79% de blastos em sangue periférico e hematomas. Na propedêutica medular confirmou-se Leucemia Mieloide Aguda (LMA), com FLT3 IDT mutado. Foi então prontamente iniciado o protocolo quimioterápico "7+3", paciente evoluiu com cefaleia importante então sendo realizada tomografia computadorizada de crânio onde foi observada a hiperostose frontal. O objetivo desse estudo é elucidar um pouco mais sobre a patogenia da MSM, pois os primeiros diagnósticos in vivo foram incidental, com um melhor conhecimento da mesma se torne possível fazer um diagnóstico clínico da síndrome ou pelo menos uma suspeita. **Discussão:** Com a maior divulgação dos casos e do melhor conhecimento do assunto, já é possível tentar fazer um diagnóstico clínico da MSM ou pelo menos ter uma suspeita do mesmo, apesar de ainda não possuir um tratamento específico, com o diagnóstico recente podemos iniciar logo o tratamento sintomático. Pensando que a maioria das pessoas que possuem a mesma possuem algum distúrbio mental, o quanto antes for o diagnóstico mais rápido ela será tratada. **Conclusão:** A MSM é ainda pouco conhecida, com poucos estudos sobre a mesma, principalmente in vivo, é uma síndrome com um forte componente psiquiátrico, ela em conjunto com uma doença grave com a LMA, em que o paciente necessita de

internações prolongadas, acaba sendo um desafio para o Hematologista, muitas vezes afetando o atrapalhando o tratamento devido a surtos psiquiátrico.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.530>

LEUCEMIA ERITRÓIDE AGUDA, UMA DOENÇA RARA COM DESFECHO DESFAVORÁVEL?

VG Moreira, CCO Miranda, AWA Almeida, MLM Cortez, FB Carvalho, WM Azevedo, AF Silva, TACB Silva, S Magalhaes

Hospital Biocor Instituto, Nova Lima, MG, Brasil

A leucemia eritróide aguda (LEA) é uma doença rara, agressiva e de alto risco, caracterizada pela proliferação progressiva de células eritróides leucêmicas da medula óssea. Os sintomas clínicos incluem: fadiga, cansaço, sangramentos frequentes e infecções. Estudos descrevem-na perfazendo 3-5% de todos os casos de Leucemia Mieloide Aguda, atingindo mais comumente o sexo masculino, com uma incidência em duas faixas etárias: abaixo dos 40 anos e a partir dos 70 anos, no entanto, também é muito rara em crianças. **Caso clínico:** Homem de 34 anos, sem comorbidades prévias, transferido ao Hospital Biocor Instituto por quadro clínico de pancitopenia após quadro viral melhorado, afebril, sem sangramentos, perda ponderal ou hiper sudorese noturna. Ao exame físico apresentava petéquias em região da coxa, bilateralmente. Propedêutica medular confirmou tratar-se de LEA, com cariótipo complexo e duas mutações missense em TP53 em painel de NGS para leucemias mieloides. Foi então prontamente iniciado protocolo quimioterápico “7+3”. Apesar de rápido tratamento inicial, evolui precocemente com lesão pulmonar com infecção fúngica invasiva e hemoculturas negativas, evoluindo a óbito por choque séptico refratário ao tratamento instituído. O objetivo deste estudo é elucidar um pouco mais sobre a LEA, por se tratar de desafios diagnósticos significativos e de mau prognóstico até o momento, ajudando na tomada de decisão diagnóstica e terapêutica precoce, em tentativa de melhorar os desfechos desta doença. **Discussão:** A incompreensão dos mecanismos moleculares da patogenia da LEP interfere diretamente no prognóstico por não haver uma terapia direcionada para a doença, assim como no diagnóstico e classificação dela. Estabelecer o diagnóstico de leucemia eritróide pura e excluir imitadores incluem pró-normoblastos circulantes, displasia nítida em eritróide, granulocítica e/ou linhagem megacariocítica, utilização de um amplo painel imunofenotípico, positividade imuno-histoquímica de TP53 e identificação de um cariótipo complexo, muitas vezes altamente complexo e tem uma evolução clínica muito agressiva, muitas vezes estabelecendo complicações clínicas rápidas e irreversíveis. **Conclusão:** A LEA é um tipo de leucemia rara e de mau prognóstico, sendo o esfregaço sanguíneo, fundamental para estabelecer uma elevada e rápida suspeição de leucemia, junto a caracterização de mutações genéticas que predispõe ao pior diagnóstico, como a mutação do TP53. Compreender estas mutações associadas a este tipo de leucemia, junto a novos estudos randomizados futuros explorando novos agentes do FLT3 de próxima geração, devem ajudar a

formular esquemas de combinação ideais para melhorar os resultados neste subconjunto de pacientes com LMA de alto risco.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.531>

ESTUDO COMPARATIVO DE DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS DE PACIENTES COM LLA EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA

DE Carvalho ^a, ACAMVF Medeiros ^{a,b}, LDP Santana ^a, MLV Montenegro ^a, DM Luna ^a, RC Braga ^a, MV Montenegro ^a, LCC Furtado ^a, EPL Rodrigues ^c, MTC Muniz ^a

^a Universidade de Pernambuco (UPE), Recife, PE, Brasil

^b Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

^c Centro de Oncohematologia Pediátrica, Hospital Oswaldo Cruz, Brasil

Objetivos: O diagnóstico de neoplasias hematológicas, como a Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), envolve a caracterização citomorfológica, citoquímica, imunofenotípica e genética do paciente. O mielograma é um exame importante ao diagnóstico da LLA, pois permite avaliar o aspecto morfológico das células do sangue. O presente estudo buscou comparar a citomorfologia das lâminas de mielograma e os dados clínicos de pacientes com LLA e do grupo controle. **Material e métodos:** Estudo comparativo da análise citomorfológica de lâminas de Mielograma, através da Microscopia Óptica, e dos prontuários de pacientes que atenderam aos critérios de inclusão. Pacientes com LLA corresponderam ao grupo experimental e aqueles com Leucemia Mieloide Aguda ou com medula normal formaram o grupo controle. Os dados do mielograma, do hemograma, da imunofenotipagem e dos prontuários foram analisados pelo software Data-Centric AI Summit. Ao final do processamento, o software elaborou a ferramenta Matriz de Confusão. **Resultados:** Selecionou-se 44 medulas de LLA, 35 de LMA e 21 normais provenientes de 73 pacientes diferentes, com 27 medulas de pacientes repetidos. 48 das lâminas foram hiperclulares, 42 hipocelulares e 10 normocelulares, o que indica que pacientes mielodisplásicos e saudáveis podem apresentar alterações na quantidade celular. 62 lâminas de pacientes do sexo masculino e 38 do sexo feminino tiveram diagnóstico sugerido pela microscopia. Para análise do sangue periférico, o primeiro hemograma dos pacientes foi escolhido para correlacionar com o mielograma. Em 76 pacientes, a quantidade de hemácias estava abaixo da referência, em 14 estava dentro da referência, e em 2, estava acima da referência. Em 41 pacientes havia anisocitose, 24 normocitose, 23 microcitose e 3 macrocitose. Em 77 pacientes havia anemia associada e 21 não a apresentavam. Observou-se como alterações diseritropoiéticas binucleação, displasia e pecilocitose no mielograma. Em 55 pacientes havia trombocitopenia, em 29 a quantidade era normal e em 5 pacientes havia trombocitose. Na ferramenta matriz de confusão, a febre foi o sintoma mais presente devido às infecções frequentes e a dor relacionou-se com a presença de

linfonodomegalias. **Discussão:** A celularidade medular se correlacionou com o diagnóstico microscópico da LLA e com uma maior incidência de óbito entre os pacientes. Neste trabalho, a solicitação de exames correlacionou-se mais com o tipo de medula, a sugestão diagnóstica e o desfecho clínico dos pacientes. Houve associação importante entre sexo, variáveis de imunofenotipagem e prognóstico, corroborando com o achado de diferentes estudos que apresentaram valores semelhantes referentes às maiores proporções da LLA em homens. A LLA pode cursar com anemias normocíticas e normocrômicas, trombocitopenia, leucocitose ou leucopenia. Foi visto que, no grupo experimental, a leucopenia e a trombocitopenia foram mais prevalentes e estiveram mais relacionadas com o número de óbitos. **Conclusão:** Leucopenia e trombocitopenia podem ser parâmetros preditores de pior prognóstico da LLA, o que permitiria uma intervenção precoce do quadro, contribuindo para menor morbimortalidade. Confirmou-se, também, a predominância de LLA em homens, como encontrado na literatura. Por fim, febre e dor se instauraram como importantes sintomas para a suspeição clínica e, dessa forma, para o diagnóstico da doença.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.532>

DETECÇÃO AUTOMATIZADA DE PACIENTES COM LLA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

DE Carvalho ^a, ACAMVF Medeiros ^{a,b},
LCC Furtado ^a, RC Braga ^a, DM Luna ^a,
LDP Santana ^a, L Costa ^a, AJCC Lins ^c,
EPL Rodrigues ^d, MTC Muniz ^a

^a Universidade de Pernambuco (UPE), Recife, PE, Brasil

^b Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

^c Universidade Católica de Pernambuco, Recife, PE, Brasil

^d Centro de Oncohematologia Pediátrica, Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC), Universidade de Pernambuco (UPE), Recife, PE, Brasil

Objetivos: A leucemia linfoblástica aguda (LLA) corresponde a cerca de 80% das leucemias na infância. A avaliação da proliferação e da imaturidade celular é feita pelo mielograma. Há dificuldade na classificação de alguns casos, o que demonstra a necessidade de novos parâmetros que unifiquem o diagnóstico. O presente estudo busca identificar as características citomorfológicas importantes para a análise automatizada da LLA, por meio da comparação das especificidades dos bancos de imagens das lâminas e dos algoritmos utilizados na análise automatizada. **Material e métodos:** Estudo qualitativo em forma de revisão integrativa utilizando as bases de dados PubMed, Scopus e Web of Science. Foram empregados os descritores: “machine learning”, “artificial intelligence”, “automation” e “acute lymphoblastic leukemia”. A seleção foi feita pelo RAYYAN - Intelligent Systematic Review, considerando-se a estratégia de busca do PRISMA Statement 2020. Para a seleção dos artigos, dois pesquisadores independentes fizeram o julgamento. Os critérios de inclusão foram casos

originais, publicados nos últimos 5 anos, na língua inglesa ou portuguesa. Foram excluídos relatos de caso, revisões de literatura, carta ao leitor, pesquisas envolvendo outros tipos de leucemia e artigos que não se enquadram no foco da pesquisa. **Resultados:** Selecionou-se 181 artigos e excluiu-se 51 artigos duplicados através da plataforma RAYYAN. Ainda, foram excluídos 5 artigos de revisão. Dos 125 artigos restantes, excluiu-se 80 por abordarem critérios de exclusão. Dos 45 artigos restantes, foi realizada a leitura do título/resumo, sendo excluídos mais 19 artigos, e 14 foram retirados por abordarem temáticas diferentes do foco da pesquisa, após a leitura do texto completo. Dessa forma, 12 trabalhos foram incluídos. **Discussão:** A maioria dos artigos utilizou o conjunto de dados ALL-IDB (Acute Lymphoblastic Leukemia) e o restante observou pacientes de hospitais universitários. Os estudos utilizaram técnicas de pré-processamento, como o sistema RGB para remover ruídos e aumentar o contraste, e um deles o converteu para CMYK. Outro estudo utilizou algoritmos de correção de gama e aprimorou o contraste. Ajustes de Flip, faixa de brilho, desfoque gaussiano também foram realizados por diferentes estudos. As características citomorfológicas mais utilizadas de reconhecimento do linfócito anormal foram coloração e textura dos tecidos. A extração de recursos é etapa de marcação das células para treinamento dos modelos de IA, na qual técnicas diversas foram implementadas nos estudos. Cinco estudos propuseram novos métodos de aprendizagem de máquina, outros analisaram métodos já existentes e compararam novos propostos. Há limitações em relação aos estudos, como número significativo de dados, não utilização de sinais e sintomas clínicos, falta de dados médicos e conjuntos de dados. **Conclusão:** Métodos automatizados são mais precisos no diagnóstico da LLA do que técnicas consagradas na prática clínica. Os fatores que influenciam positivamente nesse resultado são banco de dados robusto, integração entre técnicas de pré-processamento de imagens, definição e cálculo dos recursos que serão extraídos para treinamento dos modelos e métricas de exatidão, precisão, sensibilidade, especificidade e acurácia para a avaliação da IA. Novos estudos precisam selecionar as melhores técnicas de processamento, algoritmos e métricas, para definir o melhor método de triagem automatizada para a LLA.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.533>

LEUCEMIA DE CÉLULAS DENDRÍTICAS - RELATO DE CASO

JA Rena, MLM Ferro, JS Corvo, ABFK Lemos,
HFL Lopes, LBG Barbosa, BN Nascimento,
VLNB D'avila, AFC Vecina, MA Gonçalves,
MG Cliquet

Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde,
Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-SP), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas (BPDCL) é um raro e agressivo subtipo de leucemia aguda, com proliferação clonal de precursores de células

dendríticas plasmocitoides. Manifesta-se com lesões cutâneas com ou sem envolvimento da medula óssea. A etiologia é desconhecida e a apresentação e curso clínico são heterogêneos. Faixa etária de 53-68 anos e relação homens/mulheres de 3:1. A citometria de fluxo da medula óssea apresenta o seguinte imunofenótipo: CD123,CD4+,CD56+, HLA-DR+,CD3-,CD13-,CD33-CD19. Deve ser tratada com protocolos agressivos de quimioterapia, com quimioterapia intra-tecal para profilaxia de SNC e consolidada com transplante de medula óssea (TMO) alogênico imediatamente após a remissão. **Objetivo:** Relatar caso de paciente diagnosticada com Leucemia de células dendríticas. **Metodologia:** Levantamento de prontuário, descrição e discussão de relato de caso clínico por meio de revisão da literatura. **Relato de caso:** Mulher de 66 anos, com quadro de astenia, febre, mas sem lesões cutâneas. Hemograma revelava Hb 9,3 g/dL, Leucócitos 9000/mm³, segmentados 540/mm³, linfócitos 4950/mm³ e plaquetas 277000/mm³, presença de 30% de células jovens. Imunofenotipagem (22/12/22): presença de 60% de blastos mieloides (CD 45-/+,CD34++,CD13++,HLA-DR +,CD 123+,CD7-/+++,CD38 parcial,CD117-/++) identificando 24,1% de células dendríticas (CD45+,CD7+++,CD36++,CD38+,CD123+++,HLA-DR+++,CD13 parcial fraco, CD79a parcial fraco). Não houve crescimento celular para análise de cariótipo. Em 02/01/23, foi iniciado protocolo de indução com 7 +3, além de profilaxia de SNC. Citometria de fluxo após indução (26/01/23): presença de 0,11% de precursores mieloides anômalos com fenótipo semelhante ao diagnóstico e presença de 6,7% de células dendríticas. Primeira consolidação com Citarabina (1000 mg/m²; D1, D3 e D5, 12/12h) em 07/02/23, evoluindo com neutropenia febril e choque séptico de foco a esclarecer. Desde então, realizando de forma ambulatorial o protocolo POMP (Purinotol, Oncovin, Metotrexato e Prednisona) em intervalos de 21 dias, enquanto aguarda TMO alogênico. Apresenta irmão compatível e encontra-se bem clinicamente com hemograma normal. Medula óssea de 03/05/23 com presença de doença residual mensurável negativa. **Discussão:** A BPDCN é mais frequente em homens idosos e lesões de pele estão presentes em 90% dos casos, diferentemente do caso apresentado. Está associada a diversas mutações, dentre elas a FLT-3 e RUNX1. Para a terapêutica há estudos que optam pela realização de esquema para LMA (7+3) e outros por esquemas como Hyper-CVAD, para LLA, sempre com profilaxia de SNC. Há uma terapia alvo, o tegraxofusp, anti CD 123, que apresenta resultados significantes, mas ainda não exclui a necessidade de Transplante de Medula óssea alogênico. No caso da paciente acompanhada em nosso serviço foi optado por terapia inicial com daunorubicina e citarabina. Como na consolidação apresentou importante toxicidade mesmo com doses intermediárias de citarabina, optamos pela manutenção com POMP, muito bem tolerado pela paciente. No momento, apresenta-se com doença residual mensurável negativa, aguardando TMO. **Conclusão:** A paciente em questão teve seu diagnóstico firmado e após avaliação do melhor esquema disponível, optamos pelo tratamento como LMA com excelente resultado até o momento.

HEMORRAGIA INTRAOCULAR EM RECAÍDA DE LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA - RELATO DE CASO

TMN Sousa, MVE Lopes, LS Soares, AGS Vieira, FS Velarde

Santa Casa de Misericórdia de Santos, Santos, SP, Brasil

Introdução: A Leucemia linfóide aguda (LLA) é o câncer mais comum na infância. Pode infiltrar medula óssea (MO), sistema nervoso central (SNC), testículos e outros órgãos (3). Alterações oculares podem ocorrer frequentemente em pacientes com envolvimento da retina. Sinais oftálmicos podem ser observados no início da doença ou durante o acompanhamento, manifestando-se tipicamente de forma bilateral e simétrica. No entanto, é incomum que uma doença recidivante apresente apenas manifestações oculares. A infiltração do nervo óptico é considerada rara e sugestiva de infiltração do SNC (8). As maiores manifestações oftalmológicas consistem em hemorragia de retina e infiltração do nervo óptico, retina, íris e órbita (8). **Relato de caso:** Paciente sexo masculino, teve diagnóstico de LLA B aos 5 anos de idade. Realizou tratamento pelo protocolo ALL - BFM 2009. Paciente evoluiu favoravelmente até o término do mesmo. Seis meses após o término de tratamento, com 8 anos de idade, iniciou quadro de hiperemia conjuntival bilateral e diminuição da acuidade visual. Foi iniciado tratamento tópico para conjuntivite. Após 20 dias sem melhora, foi optado por realização de fundoscopia sob midríase medicamentosa, que evidenciou descolamento de retina, neovasos de íris e hemorragias retinianas. Levantada hipótese então, de recaída de doença e encaminhado ao oncopediatra. Ao exame físico, apresentava hiperemia e amaurose em olho direito, linfonodomegalias cervicais bilaterais e hepatoesplenomegalia. RM órbitas: órbita direita com descolamento de coróide bilateral. Espessamento e impregnações na bainha de revestimento do nervo óptico direito. Avaliação laboratorial: Hb 13,7 / Leucócitos 26.750 (blastos 19.528) / Plaquetas 36.000 / ácido úrico 12,2 / Cr 0,4 / K 3,2 / Na 146 / P 4,6 / Ca iônico 1,16 / DHL 929. - Mielograma: hiper celular (91% de blastos, compatível com LLA). - Imunofenotipagem (IMF): 69,2% de blastos positivos para: CD10++, CD13++, CD19++, CD22+, CD34++, CD45+, CD58++, CD81+, CD123+, compatível com recaída. - Cariótipo: 49,XY,+X,+5,add(16)(p13.3),+21[11]/46,XY[7] - Líquor (LCR): 520 leucócitos / 3120 hemácias - IMF (LCR): 95,4% de blastos (linhagem linfóide B) compatível com infiltração SNC. - Pesquisa de células neoplásicas (LCR): Positivo. Confirmada a recaída tardia combinada em medula óssea e SNC de LLA B. Iniciado protocolo ALL-REZ BFM 2002, classificado como grupo S2. Atualmente, paciente segue esquema de quimioterapia em bom estado geral, com doença em remissão e melhora parcial de visão em olho direito. **Discussão:** O nervo óptico é um local raro de recorrência de LLA, porém deve ser lembrado por oftalmologistas e oncologistas. Sempre que houver acometimento do mesmo, é importante realizar investigação de recaída de SNC. No caso em questão, o paciente passou vários dias tratando sintomas oftalmológicos com diagnóstico de conjuntivite, até ser avaliado pela oncologia pediátrica e investigar a recaída da doença. **Conclusão:** O acompanhamento para prevenção

de recaídas é parte fundamental do tratamento. A detecção precoce da recidiva e o início imediato do tratamento podem prevenir a perda irreversível da visão, bem como a morbidade e mortalidade sistêmicas.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.535>

NEOPLASIA DE CÉLULAS DENDRÍTICAS PLASMOCITOIDES BLÁSTICAS EM PEDIATRIA - RELATO DE CASO

MVE Lopes, TMN Sousa, AGS Vieira, LS Soares,
FS Velarde

Santa Casa de Misericórdia de Santos, Santos, SP,
Brasil

Introdução: É uma rara neoplasia hematológica, com incidência <1% entre as leucemias agudas, sendo mais comum em homens e pacientes idosos de 60 a 70 anos. Descrita em crianças, com curso menos agressivo. **Relato de caso:** Paciente do sexo feminino, 11 anos, iniciou quadro de um mês de evolução caracterizado por dor e limitação funcional de membro superior esquerdo, associado a edema e dificuldade de mobilização de ambos os tornozelos, palidez cutânea e surgimento de petéquias na última semana. Ao exame físico inicial, paciente se apresentava descorada, com raras petéquias em membros inferiores, edema e limitação da extensão de membro superior esquerdo. Realizado hemograma que evidenciou pancitopenia (Hb 6,9/ leucócitos 1420 / neutrófilos 381 / plaquetas 91.000). Levantada hipótese então de leucose aguda e realizados exames de investigação: - Mielograma hipocelular, com 80% de blastos, sugestivo de leucemia aguda. - IMF evidenciou 81,4% de blastos sem marcador específico associado à linhagem. Apresentando positividade para CD2-/+, CD4+, CD33++, CD38++, CD45+, CD56+++, CD123++, HLA-DR +++. Negatividade para: CD3, CD61, CD79A, MPO. - Cariótipo com ausência total de metáfases - Líquor e citologia oncológica negativos. (A expressão de CD123, HLA-DR, CD56 e CD4 favorece fortemente o diagnóstico de neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas). Discutido com grupo brasileiro de leucemias e optado por iniciar tratamento com protocolo ALL-BFM 2009, no braço de alto risco. Paciente evoluiu com remissão de doença no D15 da indução. Paciente evoluiu sem grandes intercorrências ao longo da indução e intensificação precoce. Depois, iniciou o 1º bloco de consolidação de alto risco, onde foi feita reavaliação de doença no D1, que evidenciou IMF com presença de 0,01% de blastos da linhagem mielóide, com fenótipo anômalo semelhante ao diagnóstico, caracterizando doença residual mínima (DRM) positiva. O caso foi novamente levado à discussão multicêntrica, considerado com recaída muito precoce medular e optado por indicação de transplante de medula óssea na 2ª remissão. Realizado HLA da mãe e irmã, ambas sendo haploidenticas. Seguiu o mesmo protocolo e prestes ao início do 2º bloco de alto risco, realizada nova avaliação medular que evidenciou remissão da doença. Após 7 dias do término de quimioterapia, paciente evoluiu com neutropenia febril, mucosite grau IV e farmacodermia secundária ao metotrexato. Seguiu com piora gradativa do quadro, evoluindo à óbito

dias após. **Discussão:** Na maioria dos casos há presença de lesões de pele ao diagnóstico, podendo se manifestar como nódulos, placas ou hematomas em qualquer região do corpo. Em cerca de 10% dos casos a leucemia é a primeira manifestação da doença. Os achados hematológicos são: trombocitopenia (78%); anemia (65%); neutropenia (34%). No IMFo, há expressão: CD4, CD43, CD45, CD56, associado a antígenos específicos de células dendríticas (CD123, TCL1A, CD303, CD2AP) e sem expressão de marcadores de células B, T, NK (2,8). Em nosso havia: CD4, CD45, CD56, CD123 e HLA-DR. **Conclusão:** Podemos observar que a evolução da doença é agressiva e rápida, apresentando sobrevida média de 10 a 15 meses (4,10), a maioria dos casos apresenta resposta rápida a quimioterapia, principalmente com esquema para LLA, porém apresenta altas taxas de recaída precoce, com aumento da resistência aos quimioterápicos.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.536>

LEUCEMIA DE GRANDES LINFÓCITOS GRANULARES, UM RELATO DE CASO

EC Weinert, CS Weber, CK Weber,
XPC Huaman, CE Wiggers, T Callai, AA Paz

Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto
Alegre, RS, Brasil

Paciente masculino, 25 anos, sem comorbidades, é admitido em um hospital por febre há 7 dias acompanhada de esplenomegalia, restante do exame físico normal. Exames de admissão Hb: 10,9 g/dL, Leucócitos: 2020 (Segmentados: 100 Linfócitos: 1190 Monócitos: 790) Plaquetas: 173 mil. Foi realizada investigação para patologias infecciosas e reumatológicas com resultados negativos. Como a investigação inicial não foi conclusiva foi indicado biópsia de medula óssea com os seguintes achados: hiperplasia e disgranulopoese discreta, cariótipo normal e imunofenotipagem com células TCD8+ anômalas (Positivo: CD3, CD8, CD7fraco, CD5fraco, CD2, CD38forte e homogêneo, HLADR, DC28 fraco, CD45RA heterogêneo, cPerforina, cGranzima, CD94fraco, CD45forte. Negativa: CD4, CD57, CD56, CD26, CD16 TCRgama/delta) sugerindo quadro reacional ou secundário a proliferação de células T citotóxicas. A definição diagnóstica foi obtida pela confirmação de clonalidade do receptor de células T (rearranjo TCR) compatível com leucemia de linfócitos T grandes granulocitos. Foi tratado com fator estimulador de colônia de granulócitos, apresentando melhora da febre e aumento do número de neutrófilos (730-2400). Atualmente em seguimento ambulatorial, sem tratamento farmacológico e assintomático. A leucemia de linfócitos grandes granulocitos foi descrita em 1975 como uma linfoproliferação crônica de células T associada a neutropenia e esplenomegalia. É uma desordem rara constituindo 2-5% de todos os casos de doença linfoproliferativa nos EUA e Europa e 5-6% de todos os casos na população asiática. Tem incidência igual entre os sexos, com média de idade entre 55 e 60 anos. Conforme a classificação da Organização Mundial de saúde apresenta três subtipos: leucemia de linfócitos T grandes granulocitos, leucemia de linfócitos NK grandes granulocitos e leucemia agressiva de células NK. Suas

manifestações típicas são infecções recorrentes de pele, orofaringe, seios da face e períneo associadas a anemia, linfocitose, neutropenia e esplenomegalia. A hepatomegalia e a linfadenomegalia são incomuns, sendo associadas a doença agressiva. É associada a desordens autoimunes como artrite reumatóide, colite ulcerativa, lúpus eritematoso sistêmico, doenças hematológicas como leucemia linfocítica crônica, linfomas de Hodgkin e não-Hodgkin, gamopatias, mielodisplasia, anemia aplástica e hemoglobinúria paroxística noturna. Além dos quadros reacionais podemos destacar entre os diagnósticos diferenciais o linfoma hepatoesplênico de células T e o linfoma de células T periférico não especificado. O tratamento é indicado na presença de sintomas. Indivíduos com neutropenia severa e infecção grave ou dependência transfusional tem indicação de tratamento. A imunossupressão é a base do tratamento já que a doença é caracterizada pela proliferação de linfócitos T ativados, sendo recomendado esteroides, metotrexato, fator estimulador de colônia de granulócitos e ciclofosfamida. Para os pacientes com esplenomegalia sintomática poderá ser indicada esplenectomia e naqueles com doença agressiva quimioterapia CHOP-like, fludarabina e transplante alogênico de medula óssea. O objetivo do relato é ilustrar que a leucemia de células T grandes granulares é uma entidade incomum, especialmente em pacientes jovens, a importância do diagnóstico diferencial com causas infecciosas bem como da análise do rearranjo TCR para confirmação diagnóstica.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.537>

GENES FLT3 E NPM1 E SUAS CORRELAÇÕES COM O PROGNÓSTICO NA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

AR Barros, MLM Silva, RESH Silva, CA Brandão, JRPC Seixas, MAC Bezerra, AR Lucen-Araujo

Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

Introdução: A Leucemia mieloide aguda (LMA) é uma doença hematológica caracterizada pela proliferação clonal de mieloblastos que, devido mutações genéticas, perdem a capacidade de responder a estímulos naturais. Entre as principais mutações presentes na LMA destacam-se as alterações nos genes NPM1 e FLT3. A presença ou ausência dessas mutações ditam características relevantes e auxiliam no prognóstico e tratamento. **Objetivos:** Diante disso, o objetivo deste trabalho é associar as alterações moleculares nos genes NPM1 e FLT3 com sua relevância no prognóstico e estratégias terapêuticas para pacientes acometidos com LMA. **Métodos:** Foi realizada uma revisão integrativa da literatura na base de dados PubMed/Medline utilizando os descritores “acute myeloid leukemia” e/ou “NPM1” e/ou “FLT3”. Foram incluídos artigos originais e de revisão, nos idiomas inglês e português, publicados entre Janeiro/2018 e Julho/2023. Dos 107 estudos encontrados, 22 foram selecionados seguindo critérios de inclusão e de exclusão para compor a presente revisão bibliográfica. **Resultados:** Nesse cenário, foi visto que as mutações nos genes FLT3 representam cerca de 25% a 30% na LMA, assim como, a

incidência de alterações no gene NPM1 representam cerca de um terço de todas as mutações. A mutação em FLT3 aumenta a proliferação celular e inibe a apoptose, sendo associada a um pior prognóstico. O gene NPM1 codifica uma proteína chaperona multifuncional que desempenha um papel na manutenção da integridade genômica, no qual, auxilia no processo de reparo do DNA, na estabilidade do genoma e, finalmente, regula a transcrição do DNA. Pacientes com LMA que abrigam a mutação NPM1 geralmente apresentam resultados relativamente favoráveis para a quimioterapia citotóxica, na ausência de mutação no gene FLT3. **Discussão:** Vários inibidores de FLT3 já entraram na prática clínica e estão sendo combinados com outras terapias aprovadas em um esforço para maximizar os benefícios. Embora as taxas de remissão inicial com as terapias atuais sejam altas, a resistência ao FLT3 é uma limitação importante para a sobrevida a longo prazo. O apelo de direcionar o NPM1 reside no fato de que o NPM1 é uma proteína de vários domínios que interage com alvos drogáveis. Pacientes portadores de LMA com mutação no gene NPM1 estão associados a um prognóstico favorável. **Conclusão:** Apesar das suas características heterogêneas os estudos referentes a LMA sugerem que as mutações FLT3 indicam: mau prognóstico, baixa taxa de remissão, curto período de sobrevida e frequentemente requerem transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas. Já a mutação NPM1 sugere um bom prognóstico, a taxa de remissão é alta, o período de sobrevida é longo e o efeito da quimioterapia ou autoterapia é bom. Por fim, o estudo dos biomarcadores da LMA a partir da citogenética, biologia molecular e fisiopatologia é fundamental para a correta avaliação de seus fatores prognósticos.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.538>

ACUTE LEUKEMIA OF MIXED B, T AND MYELOID PHENOTYPE WITH COMPLEX KARYOTYPE: TREATABLE DISEASE OR DEATH SENTENCE?

DTK Obikawa^a, LA Vianna^a, AAM Zung^a, ES Rosa^{a,b}, F Callera^{a,b}

^a Santa Casa de São José dos Campos, São José dos Campos, Brazil

^b Centro de Hematologia do Vale, São José dos Campos, Brazil

The case was attended by our team at Santa Casa de São José dos Campos, a teaching hospital with Accreditation Level 3 from National Accreditation Organization, classified as structuring hospital by the government of the State of São Paulo, which serves patients of the public health system (SUS) and is a reference in complex care including onco-hematological diseases. A 65-year-old female patient was admitted with complaints of asthenia, weakness in the lower limbs, fever, night sweats and weight loss of 14 kg over a period of 10 months. Initial workups showed hemoglobin 7.7 g/dL, MCV 82.7fL, RDW 19.4%, white blood cells $13.6 \times 10^9/L$, segmented neutrophils $1.1 \times 10^9/L$, blasts $7.9 \times 10^9/L$, presence of erythroblasts and platelets $23 \times 10^9/L$. Renal and hepatic functions were unchanged and serologic tests negative. Myelogram

evidenced substitution of normal myeloid elements by 66% of moderate size blasts with high nucleo-cytoplasm ratio, basophilic cytoplasm some with microvacuolization, loosely attached chromatin and evidently surplusing nucleoles. Megakaryocyte were not observed. The cytological picture was suggestive of acute leukemia. Immunophenotypic analysis detected two anomalous and distinct cell populations. Population one with myeloid blasts (32.1% of total events acquired), CD7, CD13, CD33, CD34, CD38+, CD56, CD71+, CD81+, CD117, CD123+, HLA-DR and MPO (10%) positive markers. The second population was characterized by blasts co-expressing B and T lymphoid antigens (22.1% of total acquired events), CD2, cytoplasmic CD3, CD7, CD13, CD19, CD22, CD33, CD34, CD38+, CD56, CD71+, CD79a, CD81+, D117, CD123+ and HLA-DR positive markers. The immunophenotypic findings were compatible with Acute Leukemia of Mixed B, T and Myeloid phenotype [Mixed-phenotype acute leukemia (MPAL)]. Complex and compound karyotype showing monosomy of chromosome X, translocation between the long arms of chromosomes 2 and 5, 7 and 14, translocation between the short arm of chromosome 4 and long arm of chromosome 7, partial deletion of the long arm of chromosome 5, monosomy of chromosome 5, short arm isochromosome of chromosome 6, interstitial deletion of the long arms of chromosomes 7 and 9, monosomy of chromosomes 8, 9, 14, 16, 20 and 21, partial deletion of the long arm of chromosome 14 and trisomy of chromosome 20. Throughout hospitalization, the patient had evident thrombocytopenia (values below $5 \times 10^9/L$) and high platelet transfusion dependence. The regimen of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (hyper-CVAD) was proposed for induction of remission, however three days after initiation the patient presented acute respiratory failure due to probable alveolar bleeding unresponsive to mechanical ventilation, cardio respiratory arrest and death. MPAL is characterized by blasts with phenotypic markers of two or three hematopoietic lineages that cannot be clearly defined as acute myeloid or lymphoblastic leukemia. Cytogenetic aberrations are usually present and often associated with higher risk somatic mutations. Because it is a rare disease there are no treatments based on multicenter prospective studies. Anecdotal evidences have suggested that induction protocols used in the treatment of acute lymphoblastic leukemia followed by allogeneic bone marrow transplantation result in better outcomes when compared to treatments for acute myeloid leukemia. However, despite efforts to provide initial remission the prognosis remains poor.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.539>

POTENTIAL EFFECTS OF CITRUS FLAVONOIDS HESPERIDIN AND ITS AGLYCONES HESPERETIN IN LEUKEMIA CELL LINE

IC Rocha^{a,b}, RGB Gomes^a, NG Amor^a, STO Saad^a, MC Alvarez^{a,b}

^a Centro de Hematologia e Hemoterapia (Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, Brazil

^b Universidade São Francisco (USF), Bragança Paulista, Brazil

Acute Myeloid Leukemia (AML) is a prevalent form of leukemia, responsible for an alarming 62% of all fatalities related to leukemia globally, and the current chemotherapy treatment is known for its considerable negative impacts on patient health. This underscores the potential of the bioactive compounds found in natural products as vital adjuncts in disease management. In this context, Hesperidin (HD) and its aglycone Hesperetin (HT), polyphenols classified as flavanones, were investigated for their pro-apoptotic properties on the K562 cell line. The MTT assay revealed IC₅₀ values of 200uM for HD and 150uM for HT, reflecting their potential in inhibiting cellular proliferation. Both compounds were found to induce programmed cell death at concentrations of 75, 100, 150, 200, and 300uM, across 24 and 48-hour time exposure. Intriguingly, HD demonstrated a more robust induction of apoptosis compared to HT at equivalent concentrations and duration of exposure, with apoptosis rates of 84% and 89% for 150uM HD at 24 and 48 hours, respectively, versus 32% and 38% for 150uM HT. These preliminary findings suggest that Hesperidin and Hesperetin may hold promise as efficacious initiators of the apoptosis pathway and could be explored as potential adjuvant therapies in the treatment of AML.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.540>

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EM GESTANTE ADOLESCENTE: UM RELATO DE EXPERIÊNCIA

CO Costa^a, AFC Fernandes^a, AFT Rocha^b, EG Figueiredo^b, IM Barbosa^b, MC Tupinambá^a

^a Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil

^b Secretaria de Saúde do Estado do Ceará (SESA), Fortaleza, CE, Brasil

Introdução: O diagnóstico de câncer durante a gestação é uma condição de alto risco a saúde da gestante, podendo causar repercussões emocionais, além de grande preocupação aos profissionais de saúde envolvidos no acompanhamento da paciente relacionado, à conduta terapêutica e ao prognóstico, sendo necessário avaliar o risco materno e as consequências para o feto, bem como as repercussões para o futuro reprodutivo da mulher. **Objetivo:** Relatar a experiência de Enfermeiros Oncologistas na assistência de uma paciente diagnosticada com Leucemia Mieloide Aguda grávida no segundo trimestre da gestação em um hospital de referência no estado do Ceará. **Método:** Estudo descritivo, tipo relato de experiência vivenciado por enfermeiros oncologistas em um hospital público terciário em Fortaleza-CE. **Resultados:** Paciente de 17 anos, gestante (IG:18s5d) com diagnóstico de LMA, apresentou mielograma com 39% de blastos. Hemograma inicial mostrou leucocitose com 10% de blastos e plaquetopenia. A equipe de saúde conversou com a paciente e familiares sobre a gravidade do quadro e chances de desfecho desfavorável da gestação, e que o tratamento da doença requer urgência com risco de morte para a paciente. A paciente e os responsáveis entenderam os riscos associados a tal condição, tendo optado

pela não interrupção da gestação. Iniciada administração pelos enfermeiros da citorredução com hidroxiureia 3 g/d e citarabina conforme prescrição médica, por leucocitose importante. Realizada administração do protocolo quimioterápico de indução (7+3 DAUNO 90) e MADIT. Após administração do protocolo foi realizado novo mielograma evidenciando 3% de blastos, tendo a paciente atingido a remissão citomorfológica com doença residual mínima negativa. Em ultrassonografia obstétrica evidenciou embrião vivo, bulhas cardíofetais presentes, porém com restrição de crescimento. Não foi indicada interrupção da gestação pela equipe, pois a idade gestacional já estava em 22 semanas. Paciente foi acompanhada durante toda a gestação, tendo dado continuidade ao tratamento. A criança nasceu sem nenhuma malformação ou condições patológicas identificadas ao nascimento. A mãe recebeu alta por remissão completa da doença. Seguindo em acompanhamento ambulatorial. Destaca-se o grande dilema vivenciado por toda a equipe multiprofissional ao ter que decidir um tratamento que reduzisse o máximo do risco a vida da adolescente, assim como garantir o mínimo de segurança para o feto, considerando a escolha da gestante pela não interrupção da gestação. **Conclusão:** É importante a atuação de equipe multidisciplinar com participação multidisciplinar e multiprofissional com: obstetras, pediatras, hematologistas, psicólogos, fisioterapeutas, enfermeiros e assistente social que, em conjunto, devem considerar o estágio e agressividade do câncer, a idade gestacional, os fatores maternos e fetais associados, bem como respeitar as autonomia da paciente, após orientação clara e objetiva na tomada de decisões sobre as condutas propostas. Os enfermeiros Oncologistas tiveram um papel extremamente importante em todas as etapas do tratamento, ao orientar sobre o tratamento, sobre as possíveis complicações, ao administrar os antineoplásicos e monitorar intensivamente os possíveis efeitos colaterais, além de acolher a gestante de forma empática.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.541>

LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA COMO SEGUNDA NEOPLASIA PRIMÁRIA APÓS MIELOMA MÚLTIPLO

AFC Vecina^a, JR Assis^a, MA Gonçalves^b,
GMM Pascoal^a, JA Rena^a, RA Souza^c,
MRMB Silva^c, DFC Vecina^a, LA Vetorazzo^a,
MG Cliquet^a

^a Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde,
Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-SP), São Paulo, SP, Brasil

^b Conjunto Hospitalar de Sorocaba (SES/SECONCI),
Sorocaba, SP, Brasil

^c Laboratório Sollutio, Indaiatuba, SP, Brasil

Introdução: O mieloma múltiplo (MM), é uma neoplasia de plasmócitos, caracterizada clinicamente pelos achados do CRAB (hipercalcemia, insuficiência renal, anemia e lesões

líticas). O ganho de sobrevida considerável nos últimos anos, devido a incorporação de novas estratégias terapêuticas, incluindo o uso dos imunomoduladores (IMiDs), possibilitou o aumento na incidência de segundas neoplasias primárias (SNPs). **Objetivo:** Descrever um caso de MM, com desfecho raro devido ao surgimento de Leucemia Linfóide Aguda (LLA) como SNP. **Relato do caso:** A.M.O., masculino, 56 anos, diagnosticado com MM em maio/2019, apresentando 12% de plasmócitos monoclonais e pico monoclonal IgA/Kappa (7,89 g/dL). Foi inicialmente internado com Hb=5,5 g/dL, Ca²⁺=1,46 mEq/L, Cr=1,3 mg/dL e lesões líticas vertebrais de L1 a L3 - estadiamento ISS III (albumina: 2,97 g/dL, β -2-microglobulina: 10.526 ng/mL), Durie-Salmon IIIA. Por ser acompanhado em serviço público, foi tratado de 01/06 a 30/11/19, com CTD, atingindo RPMB, seguido por transplante de células hematopoiéticas (TCTH) autólogo em 23/01/2020. Em manutenção com Talidomida até 16/02/22, quando apresentou recidiva (Hb=10,5 g/dL, gamaglobulina de 5,35, β -2-microglobulina=5068 ng/mL). Iniciou tratamento sob protocolo VTD em 06/04/22 (6 ciclos), com nova RPMB (reavaliação medular com DRM negativa por imunofenotipagem e ausência de plasmócitos monoclonais na biópsia de medula), seguida por tentativa frustrada de 2º TCTH, por falha de mobilização. Manteve uso de talidomida até 21 de abril de 2023, quando deu entrada no PS com pancitopenia (Hb=5,7 g/dL, L=3000/mm³, N=420/mm³, p=31000/mm³). A avaliação medular revelou dupla população celular com 21,1% de blastos linfóides com fenótipo CD45+/CD34+/CD19+/CD13+/CD22+/CD24+/CD33+/CD58+/cIgM+/cTdT+/CD10 parcial (62%)/CD66c parcial (66%) e 15,6% de plasmócitos monoclonais com fenótipo CD45 parcial (69%)/CD38+/CD138+/CD27+/CD28+/CD56+/CD117 parcial (52%), secretores de cadeia leve Kappa, compatível com Leucemia/Linfoma Linfoblástico B e Mieloma Múltiplo, com cariótipo complexo: 53,X,der(Y)t(Y;1)(p11.1;q12),del(1)(q21),+del(1)(p34)x2,+3,der(4)t(4;?) (q21;?) ,der(4)t(4;?) (p14;?) ,+7,-8,+del(9)(q13q22),+11,14,add(14)(p10),+15,+19,+21 [cp13]/46,XY[7]. Infelizmente o paciente evoluiu a óbito antes de iniciar tratamento. **Discussão:** Há aumento na incidência de SNPs em pacientes com MM, principalmente da série mieloide, sendo a LLA raramente reportada. Devido ao fato de se tratar de neoplasias com origem linfóide B, aventou-se a possibilidade da LLA representar uma evolução clonal do MM. Entretanto, trabalhos recentes têm atribuído o desenvolvimento da segunda neoplasia ao tratamento prévio empregado, principalmente aos IMiDs, sem descartar a participação dos alquilantes pré TCTH. Nesse contexto, nosso paciente pode ser considerado uma LLA relacionada a terapia (tLLA) do MM, uma vez que foi submetido ao TCTH e fez uso prolongado de talidomida. **Conclusão:** Embora exista a possibilidade incomum do desenvolvimento de tLLA, o benefício do emprego da terapia prolongada de manutenção com IMiDs supera esse risco, devendo-se alertar, porém ao estudo precoce da medula óssea em pacientes com citopenia persistente, a fim de possibilitar um desfecho diferente do vivenciado por esse paciente.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.542>

SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ APÓS REATIVAÇÃO DE CITOMEGALOVÍRUS NO PÓS TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS ALOGENÊICO PARA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE CÉLULAS T

TADS Marcos^a, GMM Pascoal^b, JA Rena^b, BN Nascimento^b, DR Spada^b, DB Cliquet^c, AFC Vecina^b, JR Assis^b, MA Goncalves^d, MG Cliquet^b

^a Universidade Municipal de São Caetano do Sul (USCS), São Paulo, SP, Brasil

^b Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde, Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-SP), São Paulo, SP, Brasil

^c Hospital da Força Aérea (HFASP), São Paulo, SP, Brasil

^d Conjunto Hospitalar de Sorocaba (SES/SECONCI), Sorocaba, SP, Brasil

Introdução: A Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), na maioria dos casos é de células B, sendo que nas crianças apresenta frequentemente o antígeno CD10+ (CALLA). Cerca de 20% dos casos de LLA são de células T e esses são mais comuns em adultos. Sua apresentação clínica pode ter leucocitose, linfonodomegalias, esplenomegalia, infiltração do SNC e por vezes alargamento de mediastino. Os blastos são TdT positivos com expressão variável de CD 1a, 2, 3, 4, 5, 7, e 8. CD3 e CD7 citoplasmáticos são frequentemente positivos. Em geral tem prognóstico pior do que as LLA B e o tratamento deve ser o pediátrico, principalmente para pacientes adultos jovens que toleram esses tratamentos. O esquema HyperCVAD também se mostra eficiente. Pelo fato de em adultos, mesmo jovens, haver uma alta frequência de recidivas, o transplante alogênico de células tronco hematopoiéticas (TCTH) deve ser indicado, principalmente em pacientes de alto risco. O TCTH tem como complicações a reação do enxerto contra o hospedeiro, bem como intensa imunossupressão, principalmente nos primeiros 100 dias. A reativação do citomegalovírus (CMV) pode ocorrer e levar a quadros graves de pneumonia intersticial e outras complicações. A reativação deve ser avaliada através da vigilância de exames moleculares de sangue e de urina, e em ocorrendo, tratada com ganciclovir. A síndrome de Guillain-Barre (GB) está relacionada a infecções e vacinas em grande parte dos casos e é caracterizada por uma fraqueza muscular simétrica, ascendente principalmente de músculos proximais. **Objetivo:** Relatar um caso de GB após transplante e reativação de CMV. **Método:** Avaliação de prontuário do paciente. **Relato do Caso:** Paciente de 19 anos com anemia (Hb = 7,8 g/dL), plaquetopenia (90.000/mm³) e leucocitose (23200/mm³) com blastos circulantes, teve o diagnóstico firmado de LLA T em março de 22. Medula óssea com 96% de blastos CD45+/-CD34parcial/CD2+/CD7+/CD35+/cCD3parcial/CD3parcial/CD5 parcial/CD10parcial/CD13parcial/CD33parcial/CD56parcial,TCRa/bparcial. Tratado com 8 ciclos de HyperCVAD e profilaxia do SNC de 03 a 10/2022. DRM positiva após 1 ciclo de indução e não mensurável após o terceiro ciclo. Encaminhado ao TCTH com Irmã 100% compatível como doadora. Transplante realizado em 11/2022 e em 12/2022

reativação de CMV. Iniciado tratamento com ganciclovir. Algumas semanas depois evoluiu com quadro de fraqueza muscular, parestesia bilateral e simétrica, inicialmente em mãos e pés. Perda de força em membros inferiores e posteriormente em membros superiores. Não apresentou febre, diarreia ou sintomas gripais prévios. TC de Crânio, Coluna Cervical, Torácica e Lombossacra sem alterações. Liqueur com leuco = 2, hemácias = 4 e Proteínas = 51. Dois meses depois: 7 células e 528 de proteínas. Dissociação proteíno-citológica. Tratado com altas doses de imunoglobulina, evoluiu com sequelas motoras e manteve quadro de fraqueza no 2º neurônio motor dos 4 membros, axial. ENMG evidenciou lesão grave multirradicular sem denervação ativa em franca recuperação. Atualmente com quimerismo de 100% da irmã e se mantém em remissão após 9 meses do TCTH com DRM não detectável. **Discussão:** A síndrome de GB pode ocorrer após infecções virais ou vacinas. Há relatos de GB em pacientes transplantados e em pacientes com infecções por CMV. O caso em questão suscitou dúvidas quanto à possível recidiva da doença em SNC, mas a investigação mostrou outra causa para o quadro neurológico, ou seja, a poliradiculoneurite ou Síndrome de Guillain-Barré.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.543>

ESCORES DE EXPRESSÃO GÊNICA: UMA PROMISSORA ESTRATÉGIA PARA A ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO EM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EM CENTROS COM RECURSOS LIMITADOS

MES Santos, ML Arrojo, GM Berbel, JPZ Murarolli, LLF Pontes, RA Panepucci

Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto (FUNDHERP), Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

Introdução: A escolha da melhor conduta terapêutica para os pacientes com Leucemia Mieloide Aguda (LMA) depende de uma estratificação de risco precisa, a qual exige uma extensa caracterização citogenética e molecular. No entanto, a complexidade e os altos custos dos métodos utilizados impedem sua ampla adoção. Escores baseados na avaliação da expressão gênica têm mostrado um enorme potencial para a estratificação de risco, mas muitos deles também se baseiam em técnicas de alto custo. Nesse contexto, dada a popularização dos equipamentos de PCR quantitativo (qPCR), a identificação de um escore de risco baseado em um número pequeno de genes poderia permitir o estabelecimento de um teste de qPCR simples e de custo reduzido para auxiliar o manejo clínico dos pacientes nos centros sem acesso às abordagens usuais. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão da literatura em busca de escores de expressão baseados em poucos genes e com valor clínico validado. **Resultados:** Dentre todos os escores identificados, destacam-se aqueles que refletem a biologia e o prognóstico dos pacientes com LMA. Em especial, o escore LSC17, composto pelos genes DNMT3B, NYN1RIN, LAPTM4B, MMRN1, DPYSL3, KIAA0125, SOCS2, EMP1,

NGFRAP1, CD34, GPR56, CDK6, CPXM1, AKR1C3, SMIM24, ARH-GAP22 e ZBTB46, derivados para refletir a sobrevida global (SG), foi validado extensamente em grandes coortes. O escore LSC6-IR, derivado do anterior para prever a resistência à quimioterapia de indução padrão da LMA, também se mostrou relevante. **Discussão:** Como única variável contínua, o escore LSC17 previu melhor a resistência à quimioterapia de indução do que o risco citogenético (AUROC=0,78, versus 0,70). Em uma análise multivariada (considerando idade, contagem de leucócitos, risco citogenético e LMA de novo versus secundária), a inclusão do escore LSC17 melhorou significativamente a capacidade preditiva (AUROC=0,82 versus 0,73). O escore LSC6-IR teve uma predição ainda melhor (AUROC=0,81) (Ng et al. 2016). Em outro estudo, o escore LSC17 foi capaz de separar a população total de pacientes quanto à SG e manteve-se preditivo nos subgrupos sem fusões identificadas, ou com fusões envolvendo KMT2A, embora não tenha mantido sua capacidade preditiva dentro dos outros grupos de risco estabelecidos com base em marcadores citogenéticos e moleculares. No entanto, diferentes grupos de risco citogenéticos e moleculares foram associadas a diferentes faixas de escores, evidenciando a relação direta entre eventos oncogênicos de pior prognóstico e escores mais altos, e em linha com o enriquecimento de Células-Tronco Leucêmicas (Huang et al. 2022). **Conclusões:** Os escores identificados melhoram a estratificação de risco de grupos com perfis citogenéticos e moleculares de baixo risco e de LMA Não especificada de outra forma (LMA NOS), nos quais não são identificadas aberrações moleculares ou citogenéticas definidoras. Importaneamente, quando desconsideradas as informações citogenéticas e moleculares, os escores são capazes de estratificar a população de pacientes em diferentes grupos de risco. Portanto, no contexto de centros sem acesso às abordagens usuais de estratificação, o estabelecimento de qPCR para avaliação da expressão dos genes que compõem estes escores poderia fornecer uma importante ferramenta na tomada de decisões relativas ao manejo clínico dos pacientes.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.544>

A AUTOFAGIA É UM ALVO POTENCIAL PARA A LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA COM MUTAÇÃO FLT3-ITD TRATADAS COM INIBIDORES DE FLT3

MA Melo^a, BGS Macedo^a, DA Pereir-Martins^b, JA Machad-Neto^c, F Traina^{a,d}

^a Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

^b University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, Holanda

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

^d Centro de Terapia Celular (CTC), Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto (FUNDHERP), Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

Recentemente, nós e outros pesquisadores relatamos a autofagia como um mecanismo que leva à resistência aos inibidores de FLT3 (FLT3i), o que é um problema crescente na prática clínica. O presente estudo, portanto, tem como objetivo comprovar que FLT3i induzem autofagia e que a terapia combinada com inibidores da autofagia potencializam o efeito anti-leucêmico dos FLT3i. Para isso, linhagens celulares com mutação FLT3-ITD MOLM13 (homozigose) e MV4-11 (heterozigose) foram tratadas in vitro por 48 horas com FLT3i de primeira ou segunda geração (midostaurin 6.25, 12.5 e 25 nM e quizartinib 0.625, 1.25 e 2.5 nM, respectivamente); a autofagia foi visualizada por meio de microscopia de fluorescência e citometria de fluxo (ambas pela detecção da sonda celular de livre-permeabilização laranja de acridina) e os mecanismos moleculares da indução da autofagia foram avaliados por meio da análise de expressão proteica por Western Blotting. Para avaliar os efeitos anti-leucêmicos decorrente dos tratamentos, as linhagens celulares e as células primárias foram tratadas por 48 horas com midostaurin (12.5 nM) e quizartinib (1.25 nM) combinados ou não com a inibição farmacológica (cloroquina [5-10 µM]) ou genética (shATG5) da autofagia e submetidos a ensaios de viabilidade celular por MTT (metiltiazoltetrazólio), proliferação (anti-Ki-67 humano) e morte celular (Anexina V). Para comparação entre variáveis contínuas em grupos categóricos foi utilizado o teste ANOVA e o pós-teste de Bonferroni. Em linhagens MOLM13 e MV4-11, o tratamento in vitro com FLT3i aumentou a porcentagem de autofagolisossomos ($p < 0,05$). A análise de expressão proteica permitiu observar que o tratamento com midostaurin e quizartinib induziu autofagia a partir da degradação da proteína p62 e da conversão da proteína LC3B-I em LC3B-II com posterior degradação de LC3B-II, e a indução da autofagia foi mediada por meio da inibição da via de sinalização PI3K-AKT-mTOR. A combinação de FLT3i com a inibição genética ou farmacológica da autofagia potencializou o efeito anti-neoplásico dos inibidores de FLT3 demonstrado através da redução da viabilidade celular ($p < 0,05$) e do aumento da apoptose celular ($p < 0,05$) comparado com a monoterapia com FLT3i. Contudo, a inibição da autofagia não demonstrou alterar a capacidade de proliferação celular ($p > 0,05$). O tratamento combinado de midostaurin ou quizartinib com a cloroquina reduziu a viabilidade e aumentou a apoptose em células de paciente com LMA com mutação FLT3-ITD, mas não em paciente com LMA com FLT3-WT. Os FLT3i de primeira ou segunda geração induzem autofagia em células de LMA com mutação FLT3-ITD. A inibição da autofagia pode, portanto, aumentar o efeito anti-leucêmico de FLT3i, servindo como um potencial alvo terapêutico e auxiliando no melhor entendimento de mecanismos de resistência farmacológica.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.545>

O SILENCIAMENTO DA RHO GTPASE RHOC NÃO ALTERA A CAPACIDADE DE PROLIFERAÇÃO CLONAL DE LINHAGENS MIELOIDES

GRS Mendonça^a, JC Melo^a, SSC Sampaio^a, CS Souza^a, ASS Duarte^b, SO Saad^b, M Lazarini^a

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

^b Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

Introdução: RhoC é uma proteína Rho GTPase que controla a dinâmica do citoesqueleto, participando do processo de proliferação celular. Esta função está desregulada em leucemias, porém o papel de RhoC ainda não está elucidado em células leucemicas. **Objetivos:** Neste estudo investigamos o efeito do silenciamento de RhoC na capacidade de proliferação clonal das linhagens celulares mieloides U937 e OCI-AML3. **Material e métodos:** Células U937 e OCI-AML3 foram silenciadas através de transdução com lentivírus para RhoC ou lentivírus controle. A efetividade do silenciamento foi verificada por western blot. Para determinação da capacidade de proliferação clonal, as células controle (shCTRL) ou silenciadas para RhoC (shRhoC) foram cultivadas em duplicata em placas de cultura de 6 poços em meio semissólido de metilcelulose. O número de células cultivadas por poço foi inicialmente padronizado (500 e 100 células) e o número total de colônias formadas por células U937 e OCI-AML3 foi contado ao microscópio após 7 e 9 dias, respectivamente. **Resultados:** O silenciamento gênico por transdução lentiviral foi confirmado por western blot nas linhagens U937 e OCI-AML3. As células shRhoC apresentaram redução de mais de 80% na expressão proteica de RhoC em comparação às células shCTRL. Para realização do ensaio de proliferação clonal, o cultivo inicial de 100 células/poço se mostrou mais adequado. Na linhagem celular U937, observamos a formação de $101,33 \pm 10,73$ (média $\pm$ DP) colônias shCTRL versus $97,50 \pm 11,62$ colônias shRhoC. As células OCI-AML3 shCTRL formaram $96,00 \pm 10,84$ colônias versus $103,67 \pm 15,16$ colônias shRhoC. **Discussão:** A redução da proliferação em decorrência do silenciamento de RhoC já foi reportada em células tumorais, como em modelo de hepatocarcinoma, câncer de mama e câncer gástrico. Porém, nossos resultados indicam que RhoC não parece estar envolvida na proliferação clonal de linhagens mieloides. **Conclusão:** RhoC é uma Rho GTPase geralmente associada à promoção da carcinogênese, porém, nas linhagens mieloides U937 e OCI-AML3, o seu silenciamento não alterou a capacidade de proliferação clonal. **Financiamento:** FAPESP.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.546>

RELATO DE CASO: LEUCEMIA AGUDA AMBÍGUA

MPO Moraes^a, FCL Morais^a, SC Mourad^b, LAM Oliveira^b

^a Grupo Fleury, Porto Alegre, RS, Brasil

^b Grupo Fleury, São Paulo, SP, Brasil

Introdução/Objetivos: apresentar e discutir caso acompanhado, pela regional do RS do Grupo Fleury, sobre leucemia aguda ambígua. **Material e métodos:** foram avaliados resultados dos exames hemograma do período de out/2019 a out/2022, fenotipagem do período de julho de 2022 e teste genético para neoplasia mieloide de setembro de 2022. **Resultados:** indivíduo de sexo masculino, 42 anos, realizou hemograma em out/2019 e se observou leucocitose ($195.970/\text{mm}^3$) com presença de 2% de blastos ($3.920/\text{mm}^3$) em sangue periférico. Em dez/2019 apresentou leucocitose ($32.790/\text{mm}^3$, com presença de 1% de blastos), anemia e trombocitose. Em jan/2020, voltou a apresentar leucocitose com presença de blastos em sangue periférico. Os resultados do hemograma apresentavam desvio à esquerda escalonado, sugestivo de LMC. Em ago/2022, resultados de hemograma apresentaram tríade leucêmica, com presença de 70% de blastos. Foi realizado exame de fenotipagem em sangue periférico em jul/2022, em que se observou presença de duas populações distintas: mieloblastos (56%) e linfoblastos B (0,1%), compatível com leucemia aguda de linhagem ambígua mieloide/B. Teste genético para neoplasia mieloide, realizado por sequenciamento NGS, identificou variantes patogênicas no gene ABL1 e variante provavelmente patogênica no gene PTPN11, além de fusão patogênica BCR:ABL1. **Discussão:** a leucemia aguda ambígua representa um subgrupo raro de leucemias agudas que coexpressa marcadores para mais de uma linhagem em uma população homogênea de blastos ou apresenta a coexistência de duas populações de linhagens diferentes de blastos. Este subgrupo representa em torno de 2-3% das leucemias agudas. A análise genética indica que a alteração mais recorrente identificada é a translocação t(9;22), estando associada ao fenótipo mieloide/B (em torno de 59% de incidência). Estudos recentes demonstraram que leucemias ambíguas com cromossomo Philadelphia positivo são mais comuns em homens, com tendência a apresentar leucocitose no diagnóstico e têm mau prognóstico aos pacientes. Em relação ao caso apresentado, observa-se diagnóstico de LMC e a transformação desta neoplasia mieloide em leucemia aguda ambígua, com apresentação de duas linhagens distintas de blastos. Em relação a prognóstico, como descrito em literatura, a presença do cromossomo Philadelphia implica em pior prognóstico para a doença, evidenciado que o cliente foi internado a partir da comunicação do resultado de hemograma com presença de 70% de blastos e foi a óbito quatro meses após. **Conclusão:** O relato de caso trata de um homem, com diagnóstico de LMC em acompanhamento, que apresentou leucocitose com alta contagem de blastos em hemograma, sugerindo crise blástica. A imunofenotipagem demonstrou presença de duas populações de blastos, mieloblasto e linfoblasto B, caracterizando como leucemia aguda ambígua. A análise genética identificou a translocação t(9;22), bem como mutações relacionadas a oncogenes, como por exemplo no gene PTPN11, envolvido na regulação da via relacionadas a funções celulares como proliferação, diferenciação, migração e apoptose. Estes resultados estão de acordo com as descrições na literatura, visto que se tem a associação entre a translocação t(9;22) e mutações em genes relacionados com funções celulares e o desenvolvimento de leucemia aguda ambígua. Por se tratar de um subgrupo de leucemia aguda raro, ainda não se tem levantamento da incidência na população brasileira.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.547>

LINFOMA DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B SUBTIPO CENTRO GERMINATIVO COM APRESENTAÇÃO BURKITT LIKE E TRIPLA POPULAÇÃO CLONAL

GMC Silva, GG Cunha, VM Souza, LR Soares,
MLRO Almeida, ACR Marques, LTPB Silva,
L Miloni, AF Sandes, OCCG Baiocchi

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

Objetivo: O presente estudo tem por objetivo relatar um caso de Linfoma Difuso de Grandes Células B que se apresenta com leucemização e tripla população clonal. **Relato de caso:** Paciente de 73 anos, com histórico de exposição ocupacional à radiação ionizante, é encaminhada a serviço de referência em hematologia devido suspeita de leucemia (presença de blastos em hemograma). À avaliação clínica apresentava quadro de constipação intestinal, inapetência e distensão abdominal secundários à esplenomegalia de grande monta (baço palpável a 10 centímetros do rebordo costal esquerdo), sem linfonodos palpáveis. Visto ao esfregaço de sangue periférico presença de 27% de células com alta relação núcleo/citoplasma, com cromatina frouxa e intensa vacuolização em citoplasma, sugestivo de Linfoma de Burkitt/Leucemia Linfoblástica Aguda L3. Aos exames laboratoriais presença de plaquetopenia, reticulocitopenia, lesão renal aguda e DHL 8501, sem sinais de lise laboratorial. Ao exame de imagem notaram-se linfonodomegalias pericardiofrênicas à direita, e também em hilo hepático e esplênico de até 2,5cm no maior diâmetro. Imunofenotipagem de sangue periférico demonstrou a presença de 3 populações clonais distintas de linfócitos B maduros com restrição de cadeia kappa e IgM, além de uma população com marcação para CD10 e CD38 (fenótipo centro germinativo que sugere as hipóteses de Linfoma de Burkitt e Linfoma Difuso de Grandes Células B). Hemograma prévio realizado cinco meses antes da internação sem a presença de linfocitose ou citopenias. Realizada biópsia de medula óssea para elucidação diagnóstica, sendo constatada infiltração medular de 90% de células hematolinfoides com morfologia blastóide, fibrose reticulínica MF-3, além de imunohistoquímica com marcação positiva para CD10, CD20, CD45, PAX5 e BCL6, e negativa para c-MYC e BCL2, compatível com Linfoma não Hodgkin de células B maduras e alto grau histológico, fenótipo centro germinativo. **Discussão:** O Linfoma Difuso de Grandes Células B é o subtipo de Linfoma Não Hodgkin (LNH) mais comum, correspondendo a 25% dos casos de LNH, com grande heterogeneidade de classificações morfológica, molecular, genética e no comportamento biológico. Tipicamente há presença de grande massa nodal sintomática, de rápido crescimento e frequente acometimento extranodal (até 40% dos casos). O envolvimento medular está presente em até 30% dos casos, podendo haver transformação de um linfoma indolente, por vezes não diagnosticado anteriormente. A marcada presença de tripla população clonal no caso supracitado pode sugerir um caso de evolução clonal e a pesquisa de marcadores moleculares/genéticos pode ajudar a elucidar a etiologia primária. **Conclusão:** O caso nos ajuda a ilustrar a grande heterogeneidade clínica da apresentação do Linfoma Difuso de Grandes Células B,

neste caso com apresentação clínica inicial de leucemização, infiltração medular e baixa carga de doença nodal. Além disso, observou-se pela imunofenotipagem a presença de múltiplas populações clonais de células B maduras, o que pode corresponder a uma evolução clonal de um linfoma indolente previamente não diagnosticado.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.548>

VASCULITE NEUTROFÍLICA CUTÂNEA COMO MANIFESTAÇÃO CLÍNICA EM PACIENTE COM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA COM MUTAÇÃO DO FLT3-TKD

MM Almeida, VOC Rocha, MEAJ Carvalho,
L Miloni, LR Soares, LPDS Rocha, GHNR Vieira,
F Kerbauy

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

Objetivos: O presente estudo tem por objetivo relatar um caso de leucemia mieloide aguda associada a apresentação clínica de vasculite neutrofílica após realização de quimioterapia de indução padrão. **Relato de caso:** Paciente feminina, 57 anos, procurou emergência por queixa de astenia e perda de peso. Realizados exames laboratoriais que evidenciaram leucocitose importante de 135.000, além da presença de 32% de blastos circulantes em sangue periférico. Encaminhada para avaliação da hematologia, sendo realizada imunofenotipagem da medula que demonstrou presença de 22% de células imaturas expressando CD13 e CD33, CD34 parcial, CD117, CD38 e CD45, compatível com Leucemia Mieloide Aguda. Realizada estratificação com avaliação citogenética e molecular que demonstrou positividade para mutação do FLT3-TKD. Paciente foi então tratada com quimioterapia de indução padrão com Daunorrubicina por 3 dias e Citarabina em infusão contínua por 7 dias sendo posteriormente incorporado midostaurin quando disponível resultado da mutação do FLT3. Por volta do D7 de indução, iniciou quadro de pápulas não pruriginosas em região abdominal, que se estenderam consideravelmente para região de dorso, antebraço e pernas e posteriormente evoluíram para púrpuras palpáveis com superfície brilhante. Paciente nesse momento se encontrava em período de aplasia pós indução com 760 leucócitos e 41.000 plaquetas e não estava em uso de filgrastim. Apresentou também febre, edema e dor nas lesões do membro superior direito. Aventada possibilidade de farmacodermia, além de infecção fúngica e vasculite sendo realizada biópsia cutânea. Suspenso também alopurinol e voriconazol profiláticos e solicitada função hepática e renal que não mostrou alterações, porém exame de Urina 1 detectou hematúria microscópica com dismorfismo eritrocitário. Nesse contexto, após suspensão de possíveis drogas relacionadas ao quadro e término de infusão de quimioterapia, iniciado tratamento com prednisona 0,5 mg/kg/dia pela possibilidade de vasculite. Paciente então apresentou melhora progressiva das lesões cutâneas e da febre, com resposta completa após 10 dias. Resultado da biópsia confirmou diagnóstico de vasculite neutrofílica dos vasos capilares do plexo vascular superficial com

raros eosinófilos de permeio. Os resultados da baciloscopia, micológico e culturas da lesão foram negativos. **Discussão:** Trata-se de um caso de vasculite neutrofilica em paciente com leucemia mieloide aguda. Vasculites sistêmicas são desordens heterogêneas caracterizadas por inflamação e necrose de vasos de pequeno, médio e grande calibre. Podem ser caracterizadas como primárias ou secundárias. Dentre as causas secundárias temos infecções, alergias, doenças reumatológicas, autoimunes, drogas e malignidades. As neoplasias hematológicas são causas de vasculites cutâneas mais frequentes do que neoplasias de órgãos sólidos. Dentre elas, podemos citar síndrome mielodisplásica, leucemias e linfomas. A biópsia cutânea é o padrão ouro para diagnóstico. A síndrome de Sweet é uma dermatose neutrofilica febril aguda na qual 20% dos pacientes reportam malignidade associada, dentre elas a mais comum é a leucemia mieloide aguda. O tratamento envolve resposta dramática a corticoide, independente da resposta ao tratamento direcionado à neoplasia. **Conclusão:** Vasculite cutânea associada a malignidade é uma condição rara, mas que deve ser lembrada como diagnóstico diferencial para manejo adequado das lesões visto tendência à boa resposta com tratamento adequado.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.549>

LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA B COM INFILTRAÇÃO RENAL E EFEITO WARBURG SECUNDÁRIO

GMC Silva, VMR Souza, GG Cunha, LR Soares, ACR Marques, MLRO Almeida, LTPB Silva, L Miloni, LPDS Rocha, FR Kerbauy

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

Objetivo: O presente estudo tem por objetivo relatar um caso de Leucemia Linfoblástica Aguda B (LLA-B) que se apresenta com infiltração renal sem células imaturas em sangue periférico. **Relato de caso:** Paciente de 27 anos, com antecedente de crises convulsivas durante a infância e déficit cognitivo moderado a grave, apresenta perda ponderal não intencional de 25 kg (peso basal 70 kg), associada a êmese, além de anemia macrocítica discreta, hipoproliferativa, lesão renal aguda, nefromegalia bilateral, acidose tubular renal grave, hipocalemia, hipomagnesemia e hiperlactatemia. Hemograma sem outras citopenias ou evidência de células imaturas. Ausência de déficits carenciais, sorologias negativas e provas reumatológicas negativas. Realizada biópsia renal para investigação do quadro. Visto à biópsia renal presença de atrofia tubular além de fibrose intersticial leve, com denso infiltrado de células de aparência linfóide atípicas, com núcleos moderadamente hiper cromáticos, pleomorfos e nucléolos evidentes. Imunohistoquímica com positividade para TDT (parcial), CD20, CD45, CD79a e Ki67 80%; negativo para CD3, CD34, CD68, MPO. Aspirado medular seco e biópsia de medula óssea com celularidade aumentada por infiltração hematolinfóide difusa de morfologia imatura e fibrose reticulínica grau II. Visto também presença de infiltração em sistema nervoso central (SNC) à imunofenotipagem do liquor, sem sintomas

neurológicos associados. Feito diagnóstico de LLA-B. **Discussão:** A LLA-B é uma neoplasia hematológica com origem na medula óssea que pode ser caracterizada por um polimorfismo citogenético e apresentação clínica diversa. Observamos através do caso supracitado uma apresentação clínica incomum de LLA-B com infiltração renal na ausência de blastos em sangue periférico. Trata-se de um caso atípico que chama a atenção para a capacidade de infiltração neoplásica em tecidos extrahematopoiéticos não reconhecidos como santuários linfóides mesmo na ausência de blastos circulantes. **Conclusão:** Por fim, concluímos que é necessária alta suspeição clínica para casos atípicos de LLA-B, como o apresentado neste trabalho, em que não havia evidência clínica de infiltração neoplásica em sítios mais comuns (sangue periférico, sistema nervoso central, testículo ou linfonodos), havendo neste caso infiltração renal exuberante e infiltração assintomática em SNC. Apesar de serem a minoria dos casos, tais apresentações revelam a necessidade de um alto grau de suspeição para desvendar o diagnóstico de quadros clínicos como esse.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.550>

LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA COM CRISE BLÁSTICA LINFOIDE T: RELATO DE CASO

LQ Marques, JA Gomes, DSC Filho, PB Martins, EX Souto, EM Oshiro, KP Melillo, FM Marques, MDS Pastori, LLM Perobelli

Hospital de Transplantes Euryclides de Jesus Zerbini - Hospital Brigadeiro, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A Leucemia mieloide crônica (LMC) trata-se de uma neoplasia mieloproliferativa crônica desencadeada a partir de uma translocação recíproca entre os braços longos dos cromossomos 9 e 22 (t 9;22), denominado cromossomo Philadelphia (Ph1). Essa translocação resulta na fusão do gene BCR (breakpoint cluster region) no cromossomo 22q11, com o gene ABL (Ableson leukemia vírus), localizado no cromossomo 9q34. Cerca de 75% das crises blásticas são mielóides e 25% são linfóides. **Objetivo:** Relatar um caso de paciente com LMC com mutação G250E no gene ABL em crise blástica linfóide T. **Relato de caso:** Mulher, 44 anos, com diagnóstico de LMC fase crônica desde maio de 2021, tendo iniciado imatinibe em junho/21 na dose de 400 mg por dia. Durante acompanhamento ambulatorial apresentou toxicidade e perda de resposta hematológica, com BCL-ABR p210 5,36% (setembro/21). Solicitada pesquisa de Mutação do Gene ABL que detectou mutação G250E. Iniciado dasatinib na dose 100 mg em fevereiro/22, apresentando toxicidade hematológica e aumento do BCR ABL (8,04% em setembro/22 e 27,6% em novembro/22). Em exames laboratoriais de controle em maio/23, evidenciou-se 13% de blastos em sangue periférico. Realizada avaliação medular com mielograma sugestivo de crise blástica. Imunofenotipagem por citometria de fluxo com demonstração de 58,3% de células blásticas linfóides T, marcadores positivos: CD3 citoplasmático, CD7, CD8 par, CD10, CD13, CD33, CD34, CD38, CD71, CD117, CD123, TCR alpha-beta, TdT par. Marcadores Negativos: CD1a, CD2, CD3, CD4, CD5, CD11b, CD14,

CD15, CD19, CD36, CD56, CD64, CD79a, HLA-DR, MPO, TCR gamma-delta. Cariótipo 46,XX,t(9;22)(q34;q11.2)[20]. Sendo realizado diagnóstico de Leucemia Mieloide Crônica em crise blástica linfóide T. Iniciado protocolo GRAAPH com ponatinib. **Discussão:** Trata-se de um caso com apresentação incomum de transformação de LMC - crise blástica linfóide T. Cerca de 75% das crises blásticas são mielóides e 25% são linfóides. Desta, há uma predominância da expressão linfóide B, sendo a ocorrência de crise blástica linfóide T um evento raro. O tratamento desta entidade inclui regimes de quimioterapia aprovados para leucemia linfoblástica aguda com ou sem inibidores da tirosina quinase seguido de transplante alogênico de células progenitoras hematopoéticas (TCPH). A maioria dos pacientes recaem após a quimioterapia ou TCPH, tornando as taxas de sobrevivência baixas para esta doença. **Conclusão:** A crise blástica linfóide T é um evento raro, com necessidade de melhor entendimento para estabelecimento do padrão ouro de tratamento. O acesso a inibidores de tirosina quinase de segunda e terceira geração é fundamental para pacientes com mutação do gene ABL e histórico de resistência ou toxicidade.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.551>

LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA “PHILADELPHIA LIKE”: RELATO DE CASO

LQ Marques^a, JA Gomes^a, DSC Filho^a,
PB Martins^a, LL Perruso^a, EX Souto^a,
KP Melillo^a, ACCV Soares^b, EDRP Velloso^c,
LLM Perobelli^a

^a Hospital de Transplantes Euryclides de Jesus
Zerbini - Hospital Brigadeiro, São Paulo, SP, Brasil

^b Dasa Medicina Diagnóstica, São Paulo, SP, Brasil

^c Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE), São
Paulo, SP, Brasil

Introdução: A Leucemia linfoblástica aguda “Philadelphia like” (LLA-Ph like) é um subtipo de LLA - B de alto risco. Tem sido relatada em até 27% dos adultos com LLA na faixa etária de 21 a 39 anos de idade. Abriga alterações genéticas que ativam os genes dos receptores de citocinas e as vias de sinalização da quinase, tornando-o passível de tratamento com terapia com inibidores de tirosina quinase (TKI). **Objetivo:** Relatar o caso clínico de paciente com LLA Ph-like, dificuldades diagnósticas e de tratamento no contexto de serviço público de saúde. **Relato de caso:** Homem, 24 anos, previamente sem comorbidades. Apresentou quadro de inapetência, fadiga, cefaleia e tontura em janeiro/2023, associado à febre vespertina e perda de 2 kg em 30 dias. Procurou serviço de saúde, sendo realizado exames laboratoriais que evidenciaram Hb 5,5 g/dL, leucócitos 43.400/mm³, blastos 20%, bastões 3%, linfócitos 63%, plaquetas 23.000/mm³. Paciente transferido ao nosso serviço em fevereiro/2023, apresentava-se em regular estado geral, hipocorado 3+/4+ e com baço palpável abaixo do rebordo costal esquerdo. Realizada imunofenotipagem de sangue periférico por citometria de fluxo: Foram detectadas 53,8% de células blásticas linfóides B que co expressam marcadores mielóides. Foi observada forte

expressão antigênica de CRLF-2 na população blástica. Marcadores Positivos: CD10+++, CD13, CD19, CD20, CD22, CD33, CD34, CD38+, CD58++, CD66c par, CD79a, CD81+, CD123+, HLA-DR, CRLF-2. Marcadores Negativos: CD3 de superfície, CD3 citoplasmático, CD11b, CD14, CD15, CD36, CD56, CD64, CD71, CD117, MPO, TdT, IgM citoplasmática. Biologia molecular com resultado negativo para BCR-ABL, mutação gene ABL, JAK-2 e MLL-AF4 t(4;11). Cariótipo: 46, XY[20]. Solicitado apoio de laboratório externo para realização de FISH confirmando CRLF2 positivo. Optado por tratamento com protocolo GRAAL associado a rituximabe. Paciente em consolidação, última avaliação medular em junho/23 com pesquisa de DRM positiva na amostra analisada. **Discussão:** Pacientes adultos com presença de CRLF2 apresentam prognóstico ruim. A presença do CRLF-2 na imunofenotipagem sugeriu o diagnóstico de LLA Ph-like, o que indicou a realização de FISH para a confirmação diagnóstica. O SUS não cobre a realização do exame, limitando a confirmação diagnóstica na maioria dos serviços públicos. Aproximadamente 20% a 25% dos adultos com LLA-B são Ph-like, sendo a maior frequência em adultos com etnia hispânica. Quase metade dos pacientes com superexpressão de CRLF2 tem mutações JAK-STAT concomitantes, mais comumente JAK2 R683G, que resultam na ativação de JAK-STAT passível de inibição por terapia alvo com ruxolitinibe. **Conclusão:** A realização dos testes diagnósticos, como a pesquisa do CRLF-2 na imunofenotipagem e a realização FISH permitiram o diagnóstico e a condução terapêutica adequada. Pacientes adultos com LLA e presença de CRLF2 apresentam resultados ruins em longo prazo. Novas estratégias terapêuticas são necessárias para melhorar os resultados.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.552>

NEOPLASIA DE CÉLULAS DENDRÍTICAS PLASMOCITÁRIAS BLÁSTICAS: RELATO DE CASO

NM Bernardes, WSV Júnior, LMB Batista,
SEBJ Neves, SS Custodio, TG Teixeira,
TV Lourenço, RG Silva, ABF Glória, FL Nogueira

Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo
Horizonte, MG, Brasil

Introdução: A neoplasia de células dendríticas plasmocitárias blásticas (NCDPB) é uma neoplasia hematológica rara e agressiva, que se manifesta como lesões cutâneas com ou sem envolvimento da medula óssea e disseminação leucêmica. **Relato de caso:** Paciente de 60 anos, masculino, casado, trabalhador rural, sem comorbidades, iniciou quadro de astenia, perda ponderal, febre, odinofagia e disfagia progressiva com 60 dias de evolução. Associado, exantema difuso em membros superiores, tórax, abdome e dorso, e nódulos cutâneos hiperocrômicos, violáceos, endurecidos e indolores em dorso, mamilo e cervical. Amígdalas aumentadas, com áreas de necrose. Exames de imagem demonstravam linfonodomegalias cervicais, toracoabdominais, hepatoesplenomegalia. Hemograma: hb 6,4, plaquetas 10.000, Leucocitose (30.000) com 49% células atípicas. Realizada biópsia de amígdalas, que mostrou células neoplásicas com núcleos pleomórficos,

hipercromáticos, cromatina grumosa e nucléolos evidentes e eosinofílicos. Aventada a hipótese de doença linfoproliferativa ou leucose aguda: mielograma mostrava medula óssea hiperclular, 87% de blastos pleomórficos e 6% de monócitos, não visualizados bastonetes de Auer, demais séries hipocelulares. Imunofenotipagem de medula óssea compatível com leucemia aguda com duas populações distintas: 12% de blastos mieloides e 45% de blastos com características de células dentríticas plasmocitoides. Realizada biópsia de lesão de pele, que corroborou com diagnóstico: anatomopatológico demonstrou neoplasia hemolinfopoiética de padrão blástico, imunohistoquímica com positividade para CD56, CD34, CD43, CD5, CD3, CD117 e HLA-DR, confirmando NCDPB com causa de infiltração da pele. Apresentava cariótipo normal (46, XY) e biologia molecular com BCR-ABL, CBF β , RUNX1, FLT3 e NPM1 negativos. Paciente apresentava lise tumoral espontânea, iniciadas medidas, além de citorredução com Hidroxiureia. No entanto, evoluiu com choque séptico de foco pulmonar, com disfunção de múltiplos órgãos (renal, hepático e respiratório), evoluindo para óbito 8 dias após a admissão, sem tempo hábil para tratamento específico. **Discussão:** A NCDPB é uma doença rara, agressiva, que acomete sobretudo adultos, com média de idade de 60 anos, e predominância masculina (2,5:1). As principais manifestações clínicas são lesões cutâneas com ou sem envolvimento da medula óssea e disseminação leucêmica. As lesões cutâneas podem ser castanhas a violáceas, formam placas ou tumores, podendo ser únicas ou disseminadas. Citopenias, linfadenopatia e hepatoesplenomegalia estão presentes na maioria dos casos. Envolvimento das amígdalas, cavidades paranasais, olhos, sistema nervoso central (SNC) têm sido relatados. Nosso paciente apresentava a maioria dessas manifestações, como descrito acima, conduzindo ao diagnóstico, confirmado por exames anatomopatológicos e imunofenotípicos. Apresentava positividade para CD4 e CD56, além de CD123, necessário para o diagnóstico definitivo de NCDPB. Devido à gravidade do quadro clínico e óbito precoce, não iniciado tratamento quimioterápico. Na literatura, indicado uso de Tagraxofusp (anti CD123), não disponível no Brasil. Opta-se por esquemas para leucemia linfoblástica aguda, com consolidação com transplante de medula óssea alogênico. O prognóstico é reservado. **Conclusão:** A NCDPB é uma doença cujo diagnóstico é desafiador devido a sua raridade, o qual deve ser cogitado em quadros leucêmicos com infiltração de pele, acometimento linfonodal e visceromegalias.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.553>

ALTOS NÍVEIS DE SLIT2 ESTÃO ASSOCIADOS COM PERFIL GMP-LIKE EM LMA E TRATAMENTO COM SLIT2 RECOMBINANTE INIBE O PROCESSO LEUCEMOGÊNICO

LAA Simões^{a,b,c,d}, I Weinhäuser^{b,e},
DAP Martins^{b,e}, LHS Pinheiro^{a,b,c,d},
CAO Rojas^{a,b,c,d}, EM Rego^{a,b,c,d}

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

^b Centro de Terapia Celular (CTC), Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto (FUNDHERP), Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

^c Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP, Brasil

^d Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP, Brasil

^e University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, Holanda

Apesar dos recentes progressos no tratamento da leucemia mieloide aguda (LMA), a sobrevida global de pacientes idosos permanece desanimadora. Preocupações em relação à adaptação de indivíduos idosos para tolerar regimes de quimioterapia intensiva motivaram o desenvolvimento de terapias não intensivas. O gene Slit Guidance Ligand 2 (SLIT2) codifica uma glicoproteína que demonstrou desempenhar papéis-chave em diferentes processos fisiológicos. No contexto da leucemia, demonstramos anteriormente que SLIT2 apresenta funções supressoras de tumor com baixa citotoxicidade em LPA, destacando seu potencial terapêutico. Assim, decidimos investigar o papel de SLIT2 em LMA. A análise de componentes principais usando análise transcriptômica comparando pacientes de TCGA com níveis mais altos versus níveis mais baixos de SLIT2, revelou que pacientes com SLIT2 low estavam associados a aumento da expressão de genes relacionados à leucemogênese, como HOXA10/HOXA7, enquanto LMAs com SLIT2 high foram correlacionado com os termos "CELL_CYCLE_CONTROL" e "POSITIVE_REGULATION_OF_APOPTOSIS". Adicionalmente, análise de deconvolução em pacientes com SLIT2 alto e baixo mostrou um acúmulo de compartimento quiescente de células-tronco progenitoras de leucemia (LSPC) no SLIT2 low. Na distribuição dos subtipos de LMA (Zheng et al., 2022), SLIT2 low parece estar associado a uma maior percentagem do subtipo de LMA primitivo, que é enriquecido para LSPC (40%), enquanto os pacientes com SLIT2 high apresentaram perfil GMP-like (37%), que está associado a um bom prognóstico na LMA. Como o SLIT2 é um fator solúvel, medimos o nível de SLIT2 em amostras de plasma isoladas de aspirados de MO no momento do diagnóstico de pacientes adultos com LMA do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, e de doadores saudáveis (DS). Cerca de 83% (n = 43 de 52) dos pacientes com LMA apresentaram concentração diminuída de SLIT2 em comparação com DS. Além disso, a análise dos resultados indicou que pacientes com alta concentração de SLIT2 foram associados à melhor sobrevida global em comparação com pacientes com baixa concentração de SLIT2. Em seguida, nos perguntamos se a administração exógena do peptídeo SLIT2 apresentaria efeitos anti leucêmicos em modelos de LMA. O tratamento ex vivo de amostras primárias de LMA com peptídeo SLIT2 recombinante (50 ng/mL) reduziu significativamente a contagem de células e a detecção de Ki67 em células de LMA em comparação com o controle do veículo, com alterações não significativas na viabilidade celular, apoiando o papel de SLIT2 como um agente citostático na LMA. O modelo de camundongo de xenotransplante usando células MV4-11 transplantadas por

via intravenosa em camundongos NSGS mostrou que o tratamento com SLIT2 (dosagem diária única; 7 dias) atrasou significativamente a leucemogênese e reduziu a carga tumoral in vivo. Camundongos tratados com SLIT2 exibiram aumento de sobrevida global e redução da infiltração de órgãos secundários em comparação com o grupo veículo. Juntos, nossos dados demonstram o papel da SLIT2 como uma proteína supressora de tumor na LMA, de modo que sua maior concentração no plasma da MO está associada a maior sobrevida. Demonstramos ainda, que a proteína SLIT2 apresenta efeitos citostáticos nas células da LMA, retardando a progressão da leucemia in vivo. Em conjunto, nossos dados destacam o potencial terapêutico da SLIT2 na LMA, especialmente em situações em que esquemas quimioterápicos intensivos não são uma opção.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.554>

EXPRESSION PROFILE OF MOLECULAR CIRCADIAN CLOCK GENES PREDICTS RISK STRATIFICATION IN ACUTE MYELOID LEUKEMIA

M Brandão, SCG Lima, DT Covas, LEB Souza

Centro de Terapia Celular (CTC), Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto (FUNDHERP), Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, Brazil

Objectives: Acute Myeloid Leukemia (AML) is a complex and heterogeneous disease characterized by the blockage of blood cell maturation, leading to uncontrolled proliferation of immature malignant cells. Based on cytogenetic characteristics, AML can be classified into three prognostic groups: favorable, intermediate, and adverse. Recently, studies have revealed the importance of the molecular circadian clock, in cancer development, and progression. The main positive regulators of the molecular circadian clock are the dimers formed by BMAL1 and CLOCK transcription factors, which activate the expression of negative regulators (e.g. PERs, CRYs, RORs and REV-ERBs) that in turn inhibit the expression or transcriptional activity of BMAL1/CLOCK complexes. These clock proteins can also promote the transcription of several other “clock controlled genes” involved in diverse cellular processes. For example, clock genes regulate the expression of the cell cycle checkpoint protein p21^{CIP1}, control mitochondrial function, and modulate the activity of sensors of DNA damage, such as ATM. Thus, it is not surprising that disruption of the molecular clock has been associated with numerous metabolic disorders and cancer. Thus, the objective of this study was to interrogate whether the expression profile of core molecular circadian clock genes are associated with the cytogenetic prognostic categories in AML. **Materials and Methods:** This study used *in silico* analyses of data available on the R2 database: Genomics Analysis and Visualization Platform. The database of Acute Myeloid Leukemia deposited in 2015, “Tumor acute Myeloid Leukemia - TCGA - 173 - rsem - tcgars,” was selected. We evaluated the expression of 13

genes associated with the circadian clock: CLOCK, BMAL1, BMAL2, PER1, PER2, PER3, CRY1, CRY2, ROR α , ROR β , ROR γ , NR1D1, and NR1D2. The Anderson-Darling normality test was performed for all analyzed data. Gene expression was associated with cytogenetic prognostic classification was done using the Kruskal-Wallis test. Overall survival (event = death) was evaluated with Kaplan-Meier curves and log-rank test, according to the cytogenetic prognostic classification (favorable, intermediate, and adverse). **Results:** As a validation process, we confirmed that the intermediate and adverse risk groups showed lower overall survival ($p = 0.0011$) when compared to the favorable risk group. Notably, expression levels of BMAL1 ($p < 0.0001$), PER3 ($p = 0.0012$), and NR1D1 ($p = 0.0139$) revealed a significant association with a more unfavorable prognosis for AML. These findings indicate that high expression of these genes is related to a worse clinical outcome. The expression levels of remaining clock genes were not associated with risk groups defined by cytogenetic classification for AML. **Conclusions:** The results suggest that these three core clock genes (BMAL1, PER3 and NR1D1) are prognostic markers for AML, providing new perspectives for risk stratification and potential therapeutic targets.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.555>

TAXAS DE MORTALIDADE PRECOCE E SOBREVIDA GLOBAL EM PACIENTES COM LEUCEMIA AGUDA NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA

NS Lira, JP Resende, SDB Silva, EM Pitaluga, JAS Abdon, FB Queiroz, MP França, GC Pereira, NCS Misael, FD Xavier

Hospital Universitário de Brasília (HUB), Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil

Introdução: As leucemias agudas são neoplasias hematológicas que requerem tratamento imediato. São responsáveis por aproximadamente 20.000 diagnósticos de câncer e 10.000 mortes anualmente nos Estados Unidos e estão representadas principalmente pelas leucemias mieloides agudas (LMA), leucemias linfoides agudas (LLA) e leucemias agudas de linhagem ambígua. **Objetivos:** Descrever as taxas de mortalidade aos 30 dias e 60 dias e a sobrevida global (SG) dos pacientes diagnosticados com leucemia aguda no Serviço de Hematologia e Hemoterapia do HUB. **Materiais e métodos:** Estudo transversal, realizado a partir da avaliação dos diagnósticos de leucemias agudas realizados entre janeiro de 2019 e junho de 2023 no HUB. Foram analisados: data do diagnóstico, início do tratamento, último seguimento, óbito, idade, tipo de leucemia e resposta à indução de remissão em primeira linha. A análise estatística foi realizada utilizando Excel e software STATA. **Resultados:** Neste período, 59 pacientes foram diagnosticados com leucemia aguda, 7 foram excluídos (2 por diagnóstico *post mortem* com COVID-19 e necrose maciça de medula óssea e 5 por ainda não terem completado os primeiros 60 dias). A mediana de idade foi 46,7 anos (18 a 88 anos), 28,8% tinham mais de 60 anos. 31 pacientes (59,6%) eram LMA (não LPA), 7 (13,5%) eram Leucemia Promielocítica Aguda (LPA), 6 (11,5%)

eram LLA B Ph-negativo (cromossomo Philadelphia), 2 (3,85%) eram LLA B Ph-positivo, 5 (9,6%) eram LLA T e 1 (1,9%) era leucemia de linhagem ambígua. Ocorreram 28 óbitos (53,8%). A principal causa de óbito nos primeiros 30 dias dos pacientes em tratamento foi infecção (63,6%). A mortalidade aos 30 dias do início do tratamento foi 22,4% e aos 60 dias, 28,6% (com exclusão de 3 pacientes que fizeram tratamento de suporte). Dos 11 óbitos aos 30 dias, que iniciaram tratamento, 63,6% foram por infecção. A mediana de SG foi de 12,2 meses (3,2 meses à não alcançada). A mediana de SG com “7+3” foi 10,9 meses. A mediana de SG com ARA-C subcutâneo foi não alcançada (3,7 meses a não alcançada). A mediana de SG com PETHEMA 2005 não foi alcançada. A mediana de SG com GMALL foi de 14,2 meses. A mediana de SG com GMALL + imatinibe não foi alcançada. **Discussão:** Um estudo realizado na Suíça, com pacientes com diagnóstico de LMA, mediana de idade de 67 anos (18 a 94 anos), encontrou mediana de SG de 6 meses e taxa de SG em 2 anos de 16%. É importante ressaltar que a LMA refratária primária pode ocorrer em 10% a 40% dos pacientes. Já no cenário brasileiro, um estudo com pacientes com LMA, mediana de idade de 54 anos (17 a 74 anos), encontrou mortalidade em 45 dias de 23,8%. Dentre os pacientes com LLA, um estudo brasileiro que avaliou pacientes tratados com protocolo GMALL (07/2003), com mediana de idade de 35 anos (16 a 71 anos), apresentou taxa de mortalidade precoce de 17% e encontrou mediana de SG de 17 meses. **Conclusão:** O presente estudo mostra que a prevalência de leucemias agudas e os desfechos encontrados no HUB são compatíveis com os dados da literatura. A mortalidade relacionada ao tratamento é um importante fator contribuidor para piores desfechos tanto na LMA quanto na LLA, particularmente em cenários de alto risco e de recaída. Mas é preciso tentar entender e diferenciar a proporção de eventos que estão relacionados ao tratamento e aqueles que acontecem em decorrência de progressão de doença/recaída.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.556>

RELATO DE CASO: PANCREATITE AGUDA RECIDIVANTE SECUNDÁRIA À PEG- ASPARAGINASE

TS Hahn^a, GCL Bellini^a, JF Knaach^a, EW Silva^a,
MFL Pezzi^a, AH Schuck^a, LV Calderan^a,
BK Losch^a, LM Lorenzini^a, ACF Segatto^b,
A Kittel^b, KCN Corbellini^b

^a Universidade de Caxias do Sul (UCS), Caxias do
Sul, RS, Brasil

^b Hospital Geral de Caxias do Sul, Caxias do Sul, RS,
Brasil

Introdução: A pancreatite medicamentosa é uma condição rara, sendo uma manifestação frequente relacionada aos quimioterápicos, entre eles, a PEG-asparaginase (PEG-ASP) é uma das principais drogas associadas, tanto na população pediátrica quanto adulta. **Objetivos:** Relatar um caso de pancreatite aguda grave secundária a PEG asparaginase durante o

tratamento de Leucemia Linfoblástica Aguda T (LLA). **Relato de caso:** Menino, 7 anos, previamente hígido, encaminhado ao hospital terciário por febre, dor em membros inferiores, leucocitose, plaquetopenia e anemia, além do histórico de múltiplos episódios de infecções de vias aéreas superiores. Por suspeita de leucemia realizado imunofenotipagem de sangue periférico, a qual confirmou o diagnóstico de LLA tipo T. Ademais, identificou-se presença de blastos em líquor. Iniciou tratamento com o protocolo BFM 2009, evoluindo com pancreatite aguda grave associada ao uso de PEG-ASP no bloco anterior (cerca de 30 dias), corticoide (dexametasona) e citarabina durante o início do bloco HR3, com necessidade de manejo em unidade de terapia intensiva (UTI). Durante a internação, apresentou deficiência exócrina, evidenciado por esteatorreia auto-limitada. Após recuperação, paciente permaneceu com doença residual em medula óssea (MO), optado pela troca do protocolo para St Jude R15. O paciente evoluiu com melhora da insuficiência exócrina do pâncreas, recebendo novamente PEG-ASP, tendo nova agudização da pancreatite, além de cetoacidose diabética, está provavelmente pelo uso de corticoide em altas doses. Atualmente, o paciente encontra-se em fase de manutenção com doença em remissão, sendo contraindicado o uso da PEG-ASP, enquanto aguarda transplante de medula óssea alogênico. **Discussão:** A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é a malignidade mais comum na população pediátrica, representando cerca de 75% dos casos nesta população. O avanço das terapêuticas promoveu o aumento da sobrevida global para 80% a 90%. A asparaginase foi essencial nesta evolução, porém está associada a diferentes toxicidades, como: hipersensibilidade, hiperglicemia, distúrbios da coagulação, neurotoxicidade, hepatotoxicidade e a pancreatite aguda. A incidência de pancreatite aguda associada a asparaginase é cerca de 2 a 18% dos pacientes com LLA, podendo surgir de 1 a 71 dias após o uso dessa medicação. Destes, somente 5 a 10% apresentam quadro de pancreatite grave, com até 17% risco de reincidência após novas exposições. A apresentação do quadro é deveras variável, podendo ocorrer alterações laboratoriais assintomáticas até Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS). Estes quadros podem cursar com complicações como pseudocisto, necrose e até coleções. O tratamento possui objetivo de dar suporte, consistindo em jejum e analgesia até melhora do quadro. Quanto a continuidade da droga, na população adulta a droga se torna contraindicada após o episódio de pancreatite sintomática, já na pediátrica, é uma contraindicação relativa, devendo ser considerado risco de novos episódios e a necessidade de permanecer usando PEG-ASP. **Conclusão:** Atualmente os estudos referentes a pancreatite aguda por PEG-ASP indicam a presença de uma predisposição genética para a ocorrência da complicação, bem como a sua severidade. Todavia, ainda é necessário maior investigação quanto tais polimorfismos e a sua aplicabilidade clínica, podendo ser utilizado para os casos como o relatado, auxiliando na decisão de contraindicar a droga ou permanecer com seu uso.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.557>

LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA EM PACIENTE COM DOENÇA DE GRAVES NÃO CONTROLADA

RS Colombo, B Pavan, ALJ Silva, LC Oliveira, GPGD Santos, AS Ferreira, BR Lima, LGD Paolo, LJM Silva, CH Dosualdo

Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP), São José do Rio Preto, SP, Brasil

Objetivos: Descrever um caso de leucemia promielocítica aguda (LPA) em paciente com tireoidopatia não controlada, enfatizando a possível correlação entre tireoidopatias e leucemias. **Material e métodos:** Os dados foram obtidos a partir de entrevista e revisão de prontuário, com autorização do paciente. **Relato de caso:** L.S, masculino, 26 anos, com diagnóstico de Doença de Graves (DG) em 2021, em uso de tapazol desde então e sem seguimento com endocrinologia, foi encaminhado à Emergência do Hospital de Base de São José do Rio Preto com quadro de dor abdominal e febre há 5 dias. Nos exames iniciais, evidenciada pancitopenia, com anemia normocítica normocrômica (Hemoglobina 9.7 g/dL), leucopenia ($890/\text{mm}^3$ leucócitos, diferencial com 160 segmentados) e plaquetopenia leve ($134 \text{ mil}/\text{mm}^3$); hormônio tireoestimulante (TSH) suprimido e tiroxina livre (T4L) elevada. A análise da lâmina de sangue periférico inicial (LSP) era hipocelular e sem atipias. Ao exame físico, linfonodomegalia discreta em cadeias cervicais, sem hepatoesplenomegalia. A neutropenia febril foi tratada com antibioticoterapia de amplo espectro. Quanto à pancitopenia, optado por suspensão do Tapazol e início de granulokine, considerando agranulocitose induzida por anti-tireoideanos como principal hipótese. Após o quarto dia do uso, apresentou aumento progressivo de leucócitos e piora significativa da plaquetopenia, atingindo o mínimo de $12 \text{ mil}/\text{mm}^3$ plaquetas. Paciente evoluiu com epistaxe e sangramentos em locais de punções venosas. Realizada nova LSP, com 33% de células sugestivas de imaturidade, núcleo excêntrico e citoplasma com abundantes granulações, compatíveis com promielócitos atípicos. No mielograma foram observadas 84% de células de mesmas características. A imunofenotipagem por citometria de fluxo da medula óssea foi compatível com LPA e o diagnóstico foi confirmado pela presença da translocação entre os cromossomos 15 e 17 - t(15;17). Foi iniciado ácido transretinóico (ATRA), suporte transfusional, e, em seguida, realizada indução quimioterápica conforme protocolo REGO. **Discussão:** Apesar de existirem evidências da relação entre doenças tireoideanas e hematológicas, o mecanismo fisiopatológico ainda é pouco elucidado. Acredita-se que as desordens autoimunes presentes em tireoidopatias são capazes de causar danos diretos a medula óssea. Além disso, o receptor do hormônio tireoideano e o receptor retinoide são da mesma família e seus domínios de ligação ao DNA possuem uma semelhança considerável, o que poderia influenciar no crescimento e diferenciação celular a nível molecular. O hipertireoidismo comumente evolui com desordens de uma linhagem hematológica, mas o desenvolvimento de pancitopenia é raro. A agranulocitose também está relacionada ao tratamento com drogas anti-tireoideanas e, nesses casos, espera-se que tal manifestação ocorra dentro dos três primeiros meses.

Conclusão: Os hormônios tireoidianos possuem efeito na hematopoese e existem na literatura trabalhos que demonstram associação de tireoidopatias e neoplasias hematológicas. Esse relato descreve o diagnóstico de LPA em paciente com hipertireoidismo, com efeito confundidor inicial pelo uso prévio de Tapazol. Por se tratarem de doenças graves com alta morbimortalidade, é importante que o diagnóstico seja feito precocemente e o tratamento correto seja instituído em tempo.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.558>

ENCEFALOPATIA HIPERTENSIVA APÓS INFUSÃO INTRATECAL DE METOTREXATO

MFL Pezzi^a, JF Knaach^a, EW Silva^a, AH Schuck^a, BK Losch^a, TS Hahn^a, LV Calderan^a, LM Lorenzini^a, KCN Corbellini^b, A Kittel^b, ACF Segatto^b

^a Universidade de Caxias do Sul (UCS), Caxias do Sul, RS, Brasil

^b Hospital Geral de Caxias do Sul, Caxias do Sul, RS, Brasil

Introdução: O Metotrexato (MTX) é um antimetabólito muito utilizado no tratamento de leucemias, sendo a via intratecal a mais perigosa do ponto de vista neurotóxico, podendo causar complicações como a Síndrome de Encefalopatia Posterior Reversível (PRES). Essa síndrome tem características clínico-radiológicas bem definidas, geralmente sendo reversível, dependendo do tempo de evolução e tratamento adequado. **Objetivo:** Relatar o caso de um paciente pediátrico com leucemia linfocítica aguda-B (LLA-B) que apresentou PRES após quimioterapia intratecal (QT-IT) com MTX. **Relato de caso:** Menina, 13 anos, encaminhada ao hospital terciário por dor em membros inferiores, esplenomegalia, linfadenomegalias e anemia (Hb 9,3 g/dL). Apresentou imunofenotipagem periférica inconclusiva, tendo diagnóstico de LLA-B após biópsia de medula óssea, com cariótipo normal, BCR-ABL negativo e sistema nervoso central (SNC) positivo por alteração em ressonância magnética (RNM) de crânio. Iniciou-se protocolo BFM 2009 e, após 18 horas da QT-IT com MTX, a paciente apresentou quadro confusional, paresia em membros inferiores, cefaléia e hipertensão, sendo realizado nova RNM de crânio que evidenciou alterações compatíveis com PRES, sendo preciso manejo em regime de UTI com múltiplos anti-hipertensivos. Após 12 dias em cuidado intensivo, obteve normalização pressórica e melhora do quadro confusional, sem sequelas neurológicas. Atualmente, segue em tratamento com BFM sem novas intercorrências ou sinais de atividade da doença. **Discussão:** A LLA-B é a leucemia mais comum da infância, tendo pico de incidência aos 4 anos de idade. O diagnóstico e o tratamento precoce favorecem o prognóstico desse tipo de leucemia, mostrando uma chance de 90% de cura nessa faixa etária. Quanto ao tratamento da LLA B é de suma importância a avaliação do SNC, visto o risco considerável de invasão pelo clone neoplásico. Assim, costuma-se realizar profilaxia com MTX intratecal, podendo ser associado com outros quimioterápicos e/ou radioterapia quando já houver o

acometimento. Em contrapartida, a PRES normalmente se manifesta em pacientes com eclâmpsia, sepse, hipertensão ou em uso de terapia imunossupressora/quimioterápica. É caracterizada por cefaléia, alterações visuais, convulsões, alteração de consciência e déficits cognitivos, sendo menos comum na infância. Apesar da clínica, é essencial o uso da neuroimagem para estabelecer o diagnóstico sendo a RM o padrão-ouro para se observar o edema cerebral vasogênico. Sua fisiopatologia ainda não é claramente estabelecida, mas relaciona-se com citotoxicidade, tendo como consequência lesão endotelial, a qual induz a vasoconstrição, hipoperfusão e isquemia cerebral. Dessa forma, a hipótese supracitada corrobora a etiologia do caso de PRES após quimioterapia com MTX. **Conclusão:** Assim, embora seja um quadro pouco comum, mas possivelmente reversível, a suspeita de PRES deve ser considerada, pois, se não tratada precocemente, pode causar sequelas irreversíveis como cegueira cortical, coma ou até a morte. O tratamento consiste essencialmente em identificar o causador da encefalopatia, controlar a hipertensão e suporte clínico. Logo, o prognóstico da síndrome é variável e dependente do diagnóstico precoce.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.559>

CITOPENIA GRAVE PÓS TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA ALOGÊNICO DECORRENTE DE LINFOCITOSE LARGE GRANULAR

HC Moura ^a, VECB Dantas ^b, SRS Moura ^a, RA Assis ^a

^a Hospital de Câncer de Pernambuco (HCP), Recife, PE, Brasil

^b Real Hospital Português de Beneficência em Pernambuco, Recife, PE, Brasil

Objetivos: Relatar caso de linfocitose large granular (LGL) após transplante de medula óssea alogênico aparentado. **Material e métodos:** Análise retrospectiva de dados de registros médicos no Hospital de Câncer de Pernambuco. **Resultados:** Paciente de sexo masculino, sem outras comorbidades, teve diagnóstico em 2017 de leucemia mieloide aguda subtipo mielomonocítica. Realizou indução com esquema 7+3 (citarabina e daunorubicina) e consolidação com citarabina em altas doses. Fez transplante de medula óssea alogênico aparentado (doadora irmã 100% compatível). Foi acompanhado por doença do enxerto-versus-hospedeiro crônica em pulmão e fez uso de imunossupressão com ciclosporina até 2020. Em 2022 evoluiu, após infecção do trato respiratório, com anemia (Hb 7 g/dL), plaquetopenia (25000/mm³) e linfocitose (12000/mm³). Estudo do quimerismo por VNTR constatou quimera completa. Realizada avaliação medular com mielograma e biopsia com achado de infiltrado linfocitário predominantemente T de aspecto reacional, e sem evidências de neoplasia. Imunofenotipagem de sangue periférico constatou 45% de linfócitos T large granulares. Foi considerado diagnóstico de LGL-T e iniciada prednisona 60 mg/dia. Após 3 meses de tratamento, paciente apresentou hemoglobina de valor 10 g/dL, normalização de linfócitos e plaquetas 125000/mm³. **Discussão:** A LGL é um distúrbio linfoproliferativo crônico de

células T ou NK maduras. Os linfócitos envolvidos nesta condição tem morfologia típica, caracterizada por células grandes, com abundante citoplasma e presença de grânulos azurófilos. A citometria de fluxo de LGL-T é tipicamente positiva para CD3, CD8, CD57 e TCR $\alpha\beta$, e negativa para CD4, CD27 e CD28. Mutações Stat3 e Stat5b são observadas em 30-75% dos casos. Já a citometria de LGL-NK é positiva para CD8 e CD56, e negativa para CD3. As mutações de Stat3 são encontradas em 30-48% dos casos de LGL-NK. A LGL já foi descrita tanto em pacientes pós transplantes de órgãos sólidos como transplantes alogênicos de medula óssea (TMOAlo). A maioria dos casos de LGL pós TMOAlo é assintomática, identificados apenas com linfocitose. Esta alteração celular geralmente é policlonal. Estes pacientes usualmente não precisam de tratamento. Estudos evidenciaram que os pacientes com LGL assintomática podem inclusive ter melhores desfechos pós TMO, menor incidência de recaída e aumento de sobrevida. Em contraste com a LGL de perfil benigno, existem casos mais raros, como o paciente deste relato, que apresentam LGL sintomática. O quadro clínico se relaciona ao contexto de anemia, infecções oportunistas decorrentes de neutropenia, sintomas B, esplenomegalia e/ou fenômenos autoimunes. A terapia imunossupressora pode ser eficaz para estes pacientes, principalmente na melhora da neutropenia. A primeira linha mais utilizada é corticoesteroide com dose de prednisona 1 mg/kg/dia por até 4 semanas, seguido de desmame lento de 4 semanas ou mais. Outras opções medicamentosas também registradas na literatura são tacrolimus, ciclosporina e imunoglobulina venosa. **Conclusão:** LGL deve ser considerada em todo paciente com linfocitose, citopenias ou manifestações autoimunes inexplicadas após transplante. Estudos adicionais são necessários para correlacionar potenciais efeitos da LGL no prognóstico a longo prazo nos pacientes pós transplantes.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.560>

RELATO DE CASO: LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA COM REARRANJO DO MECOM

GG Heck, MB Catto, WWF Costa, JF Lopes, MJS Vasconcelos, MG Duarte, MM Dias, ACB Bomfim, BL Souza, AS Lima

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

Objetivo: Descrever raro rearranjo citogenético envolvendo o gene MECOM (EVI1) em Leucemia Mieloide Aguda (LMA). **Material e métodos:** Para este relato foram coletados dados do prontuário eletrônico, entrevista com o paciente e revisão da literatura. **Resultados:** Homem, 44 anos, admitido no HCFMRP-USP com fadiga, perda ponderal e febre diária há 2 meses. Ao exame físico apresentava hepatoesplenomegalia. Exames admissionais evidenciaram anemia (Hb 8,8 mg/dL), leucocitose (738.100 leucócitos/ μ L), destes, 80% blastos e contagem plaquetária normal (199.000 plaquetas/ μ L). Mielograma evidenciou fragmentos ósseos hiperplasmáticos para a idade, com relação L:E de 32:1, série vermelha hipocelular, série branca hiperplasmática com parada de maturação, com 79%

de blastos de tamanho intermediário, alta relação núcleo-citoplasma, núcleo com cromatina frouxa, por vezes com nucléolo visível, citoplasma basofílico e hipogranular, alguns deles com morfologia “cup-cell” e série megacariocítica ausente. Coloração para mieloperoxidase foi positiva, com bastonetes de Auer e coloração para esterase negativa. Imunofenotipagem mostrava medula óssea constituída por 79,6% de células CD45 de expressão intermediária com o seguinte fenótipo: CD45int, CD117+, CD34+, CD33dim/–, CD13+, HLA-DR+, CD14–, CD11b–, CD7+/-, CD56–, CD38+/-, CD19–, CD15–, CD133dim/–, CD300e–, CD64–. Cariótipo da medula óssea 46, XY, add (2)(p25), t(3;6)(q25;q26)[20]. Realizado diagnóstico de LMA com rearranjo do MECOM, sendo o paciente submetido à terapia de indução de remissão com esquema quimioterápico (3+7). Doze dias após primeira indução de remissão foi identificado ascensão de leucometria e confirmada refratariedade primária, sendo indicado terapia de resgate com esquema quimioterápico FLAG-daunorrubicina. **Discussão:** A leucemia é uma doença clonal da célula tronco hematopoética caracterizada por bloqueio maturativo e acúmulo de blastos anormais na medula óssea. Diversos rearranjos citogenéticos e moleculares foram descritos, sendo a banda 3q26, com rearranjo do MECOM, um local de ponto de quebra de translocações recorrentes em pacientes com leucemia mieloide aguda. Dois casos envolvendo rearranjo com gene MECOM na posição 6q26 foram descritos até o momento: um envolvendo uma mulher com 41 anos e o outro homem, 70 anos, ambos com diagnóstico de LMA. A identificação do gene translocado em 6q26 ainda não foi identificada. As alterações morfológicas mais características desses pacientes envolvem a contagem plaquetária elevada, hiperplasia e displasia marcada de megacariócitos. A revisão 2022 do European Leukemia Net incluiu translocações variantes adicionais, entre elas envolvendo o MECOM, que agora são reconhecidas como entidades definidoras de LMA e estratificadas como associadas a risco adverso. A descrição de novos genes de fusão oferece ampliação do conhecimento acerca do papel e função do MECOM no processo leucemogênico, além de oferecer perspectiva de alvo para detecção de doença residual mínima e terapêutica. **Conclusão:** O relato objetiva descrever raro rearranjo citogenético envolvendo o gene MECOM (EVI1) em LMA, suas alterações clínicas, morfológicas e imunofenotípicas associadas.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.561>

SARCOMA MIELOIDE SEM INFILTRAÇÃO DE MEDULA ÓSSEA: RELATO DE CASO

M Littieri, FP Bremer, I Ronch-Junior,
J Pietrovicz, MP Queiro-Neto, HPM Castro,
RFM Rocha, T Decanini, RV Andrade

Hospital Universitário Evangélico Mackenzie
(HUEM), Curitiba, PR, Brasil

Introdução: O sarcoma mieloide é definido pela presença de blastos de origem mieloide, em lesão tumoral originada fora da medula óssea. Ocorre em 3-8% dos casos de LMA (leucemia

mieloide aguda), geralmente associado a infiltração medular. Os sítios de acometimento mais comuns são: linfonodo, pele, partes moles, osso, peritônio e, raramente, trato gastrointestinal. Tem como fatores associados ao prognóstico, as alterações citogenéticas, contagem de leucócitos, e resposta ao tratamento. O tratamento segue o mesmo padrão da LMA, no entanto sem consenso em relação a necessidade de transplante de medula óssea alogênico (TMO-alo). O presente relato descreve uma apresentação incomum e a estratégia de tratamento utilizada. **Materiais e métodos:** Homem, 41 anos, previamente hígido, apresentava vômitos biliares e perda de 11 kg, em 2 meses, na data de maio/2021. Seriografia esôfago-estômago-duodeno identificou retardo na progressão de contraste na porção distal de duodeno. Ressonância nuclear magnética, evidenciou lesão tumoral irregular na raiz do mesentério, com íntimo contato com a terceira porção do duodeno. Foi realizada biópsia da lesão por endoscopia digestiva alta. O anatomopatológico (AP) demonstrou células mononucleares atípicas, sugestivas de processo hemolinfopoiético. O paciente evoluiu com obstrução intestinal, sendo submetido a cirurgia para desvio do trânsito intestinal e nova biópsia de lesão tumoral. A análise imunohistoquímica revelou o diagnóstico de sarcoma mieloide, pela seguinte marcação: LCA+, CD43+, CD15+, CD34+, KI 67 90%. A investigação de medula óssea (mielograma, imunofenotipagem e AP) não identificou infiltração por células leucêmicas. Foi optado pelo protocolo quimioterápico sistêmico de indução “7+3”, com Idarubicina (12 mg/m², por 3 dias) e Citarabina (100 mg/m² por 7 dias). A consolidação foi realizada com Citarabina, total de 3 ciclos, sendo o primeiro com 3 g/m² 12/12h, por 3 dias e os demais 1,5 g/m² de 12/12h, por 3 dias, sendo a mudança de dose justificada pela toxicidade hematológica apresentada no início. **Resultados:** Houve melhora clínica completa do paciente. A avaliação de imagem, com PET-CT, realizada logo após a recuperação da fase de indução, demonstrou resposta completa, e as reavaliações de medula óssea mantiveram-se sem doença detectável até o momento. **Discussão do caso:** O sarcoma mieloide apresentado por este paciente teve uma apresentação clínica atípica, pois não houve infiltração de medula óssea no momento do diagnóstico e nem no controle do tratamento. A literatura apresenta trabalhos retrospectivos, evidenciando maior chance de progressão de doença, no tratamento dessa condição, se realizado com métodos localizados, radioterapia e cirurgia. Estes, teriam uma indicação maior apenas no controle de sintomas e complicações. Desse modo, a quimioterapia é o tratamento fundamental para o sarcoma mieloide, que segue o mesmo modelo da LMA não-promielocítica. Para este caso relatado, foi optado pelo acompanhamento clínico e laboratorial do paciente, após o término do protocolo de tratamento. Ainda temos indefinição sobre o papel do transplante alogênico de medula óssea, em casos de sarcoma mieloide sem comprometimento medular, sendo até o momento avaliado basicamente em trabalhos retrospectivos, com falta de evidentes benefícios em sobrevida global por 5 anos. São necessários trabalhos mais robustos para definição da melhor estratégia de tratamento.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.562>

EXPRESSÃO DE PODOPLANINA POR CITOMETRIA DE FLUXO IDENTIFICA COM PRECISÃO PACIENTES COM LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AO DIAGNÓSTICO

CMA Saraiva, CRP Moraes, BKL Duarte, PM Campos, GB Oliveira, STO Saad, EV Paula

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

Introdução: Leucemia promielocítica aguda (LPA) é uma emergência que exige diagnóstico e tratamento imediatos. A suspeita se baseia na morfologia, podendo ser corroborada por imunofenotipagem, até que dados moleculares a confirmem. Embora citologia e imunofenotipagem sejam importantes, sua precisão é limitada por variação morfológica dos blastos e questões técnicas inerentes à citometria de fluxo. Nesse contexto, novos parâmetros que possam distinguir LPA das outras formas de leucemia mieloide aguda (LMA) conferem agilidade ao diagnóstico. Recentemente, Lavallée e cols. demonstraram expressão aberrante de podoplanina (PDPN) por blastos de LPA, com potencial uso como biomarcador. **Objetivos:** Validar de forma prospectiva e independente se expressão de PDPN em blastos medida por citometria de fluxo pode contribuir para diferenciar LPA de outras LMAs. Exploramos a associação de PDPN com dados clínicos e laboratoriais. **Material e métodos:** Incluídos pacientes consecutivos diagnosticados com LPA em nosso hospital de 2020 a 2023. Os critérios de exclusão foram instabilidade hemodinâmica ou recusa. A expressão de PDPN foi medida por citometria de fluxo com citômetro BD FACSCanto II™. Realizada análise de acordo com o EuroFlow, com painel que inclui CD45, CD33, CD34, MPO, CD117, CD13, HLA-DR, bem como anticorpo anti-PDPN (PE Anti-Human Podoplanin Antibody – Catalog #337004 - BioLegend). Linfócitos foram usados como controle interno negativo. Dados foram analisados com software Infinicyt™ e relatados como porcentagem de células PDPN+ e de acordo com a intensidade média de fluorescência (IMF). Pacientes com LMA diagnosticada no mesmo período, pareados por idade, gênero e número de blastos periféricos foram comparados. Dados clínicos e laboratoriais foram obtidos do prontuário. Estudo aprovado por Comitê de Ética em Pesquisa; todos os participantes forneceram consentimento informado por escrito. **Resultados:** 19 pacientes com LPA confirmada foram comparados com 18 com LMA. Não houve diferença na hemoglobina ($p=0,72$), leucócitos ($p=0,14$) e sobrevida em 30 dias ($p=0,27$). A expressão de PDPN em blastos foi significativamente maior em LPA versus LMA não LPA, considerando-se porcentagem de células PDPN+ ou IMF. Como variável categórica, expressão de PDPN foi fortemente associada ao diagnóstico de LPA (teste Qui-quadrado= 19,169; $p < 0,001$). Estimamos a precisão diagnóstica da PDPN por citometria de fluxo por análise ROC, com área sob a curva ROC maior que 0,9 para ambas as estratégias analíticas. A expressão de PDPN foi inversamente correlacionada com plaquetometria ($R = -0,47$; $p=0,003$) e fibrinogênio ($R = -0,51$; $p=0,001$), mas não com outros dados como TP e TTPa. Não se observou associação de PDPN com as variáveis clínicas disponíveis. **Discussão:** PDPN é uma glicoproteína transmembrana encontrada fisiologicamente em podócitos renais, células

alveolares tipo 1 e células endoteliais linfáticas. Seu ligante conhecido é o CLEC-2, presente na superfície das plaquetas. Patologicamente, evidenciou-se sua expressão em determinados tumores, como glioblastoma. Lavallée e cols. demonstraram que blastos de LPA expressam PDPN e que ela induz agregação plaquetária *in vitro* e trombocitopenia e sangramento em modelos animais. **Conclusão:** Nosso estudo demonstrou que a medição da expressão de PDPN por citometria de fluxo pode discriminar LPA de outras LMAs. Estudos adicionais são necessários para explorar a associação clínica da expressão de PDPN em coortes maiores e independentes.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.563>

TRATAMENTO EPIGENÉTICO ONCO-HEMATOLÓGICO: UMA REVISÃO DE LITERATURA COM FOCO NA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

MJAME Paiva

Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil

Introdução/Objetivo: Nos últimos anos, distúrbios epigenéticos foram reconhecidos como marcas da carcinogênese, essa relação, junto a descoberta de compostos que atuam nas enzimas responsáveis pela manutenção de mecanismos epigenéticos, como a metilação de DNA, tornou a epigenética uma área de interesse no tratamento onco-hematológico. Essa opção terapêutica obteve impacto como monoterapia e como terapia combinada na abordagem de neoplasias hematogênicas, como a Leucemia Mieloide Aguda (AML). O objetivo do estudo é analisar o panorama do uso de drogas epigenéticas aprovadas no tratamento do câncer hematológico com foco na AML. Foi realizada uma revisão de literatura nas bases de dados PUBMED e BVS. Alguns dos descritores utilizados foram “Inibidores de HDAC”, “Azacitidina”, “Epigenética” e “Leucemia mieloide aguda”. Após a busca foram selecionados para leitura apenas artigos em inglês, dentre eles estudos clínicos de fase 2 e 3 e revisões abordando os subtipos de drogas epigenéticas aplicadas ao câncer hematológico. Foram analisados 4 Revisões e 4 estudos clínicos. Resultado: Azacitidina e decitabina foram as primeiras drogas epigenética aprovadas pela FDA para o tratamento de AML e Síndrome Mielodisplásica. Ambas, em baixas doses, agem inibindo a DNMT1, enzima responsável pela manutenção da metilação do DNA. A resposta anticâncer dos inibidores da DNMT (DNMTi), como monoterapia, apresentou boa resposta no tratamento hematológico, contudo essa classe de drogas apresenta resposta mais efetiva quando combinada com outros tratamentos. Estudos clínicos de fase 2 e 3 demonstraram resultados promissores no tratamento de AML recém diagnosticada a partir da terapia combinada, dentre eles pode-se incluir combinação de azacitidina com venetoclax (NCT02203773), com CR/CRi=66.4% e combinação de azacitidina com sorafenib (NCT01254890), que apresentou CR/CRi=43%. Outro grupo de drogas aprovados pela FDA são os Inibidores da histona desacetilase (HDACi), essa classe apesar de apresentar sucesso no tratamento de linfomas, não

apresentou respostas efetivas no tratamento da AML. **Discussão:** Os DNMTi atuam por meio da hipometilação do DNA, teorias defendem que sua ação promove “downregulation” de oncogenes e eleva a resposta do sistema imune, o que justifica sua ação antineoplásica em tumores hematológicos, sobretudo na AML. Os resultados que chamam atenção nessa classe de drogas é sua combinação com outras terapias anticâncer, estudos demonstram que os DNMTi promovem “upregulation” de alvos farmacológicos, aumentando o impacto da terapia padrão. Esse mecanismo tem sido muito usado em estudos para o tratamento da AML, um exemplo recente é a combinação de azacitidina com venetoclax (inibidor de BCL2) em estudo de fase 3. Quanto aos HDACi, acredita-se que sua ineficácia no tratamento da AML se deve a sua baixa especificidade e mais estudos devem ser realizados para o desenvolvimento de inibidores dessa classe. **Conclusão:** A eficácia de medicamentos epigenéticos como azacitidina e decitabina apresentam um avanço na onco-hematologia devido sua ação potencial com outras terapias anticâncer. DNMTi são as principais classes de drogas aprovadas pela FDA para tratamento de AML e já demonstram resultados surpreendentes em estudos clínicos de terapia combinada. Esses resultados abrem portas para reprogramação epigenética no tratamento do câncer hematológico.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.564>

SOBREVIDA GLOBAL DE PACIENTES COM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA ACOMPANHADOS NA UNIDADE DE HEMATOLOGIA HOSPITAL GERAL DE FORTALEZA

IL Pontes^a, MS Cidrão^b, JBSC Cidrão^b, LA Gurgel^c, FET Filho^c, FM Cunha^c, KMC Albuquerque^c, DS Oliveira^c, FAC Silva^c, RM Ribeiro^c

^a Universidade Estadual do Ceará (UECE), Fortaleza, CE, Brasil

^b Faculdade CHRISTUS, Fortaleza, CE, Brasil

^c Hospital Geral de Fortaleza (HGF), Fortaleza, CE, Brasil

Introdução/Objetivos: A leucemia mieloide aguda (LMA) é uma enfermidade heterogênea e de manejo complexo, especialmente pela indisponibilidade de drogas-alvo no serviço público. Desse modo, é vital que os serviços públicos possam dispor de dados sobre o desfecho de seus pacientes para avaliar os fatores que possam interferir nesses resultados clínicos; **Material e métodos:** Trata-se de um estudo retrospectivo, utilizando dados dos internamentos de pacientes na unidade de Hematologia do Hospital Geral de Fortaleza do período de 03/08/2015 a 19/07/2023. Os dados foram expressos em termos de mediana (intervalo interquartil - IQR). Foram utilizados testes não-paramétricos para avaliação de variáveis não pareadas. Para a avaliação de chance de sobrevida, foi utilizado o método de Kaplan-Meier, bem como, o modelo de regressão de Cox. Foram considerados estatisticamente significativos valores de p-valor < 0,05. **Resultados:** No transcurso do

período avaliado foram internados 48 pacientes com LMA, dos quais 58,3% eram do sexo masculino. A mediana de idade foi de 52 anos (IQR: 35,7-57,7). 47,9% dos pacientes possuíam, aos diagnósticos, critérios de alto risco. Durante o período de indução, houve uma taxa de 47,9% de pacientes que entraram em remissão. A mediana de sobrevida foi de 8,9 meses (IQR: 1,6-18,9). **Discussão:** Os resultados demonstram que a maioria dos pacientes era do sexo masculino, condizente com os dados da literatura. A mediana de idade foi cerca de 20 anos, inferior aos dados consolidados internacionalmente, o que pode ser justificado pelo fato que na enfermaria de hematologia são internados preferencialmente os aptos à quimioterapia intensiva. A taxa reduzida de pacientes que entraram em remissão e o nível reduzido de sobrevida demonstram a importância do acesso no sistema público de novas drogas capazes de melhorar a resposta desse grupo de pacientes. O transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas se mostrou eficaz na melhoria do desfecho desses pacientes, aumentando a sobrevida mediana em cerca de 2,6 vezes. **Conclusão:** O acesso a testes diagnósticos, proporcionando melhor estratificação de pacientes com LMA, a maior disponibilidade de terapias alvo no sistema público e o transplante direcionados a paciente com benefício a médio longo-prazo, pode, possivelmente, melhorar a sobrevida de pacientes tratados em instituições públicas.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.565>

SOBREVIDA GLOBAL DE PACIENTES COM LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA ACOMPANHADOS NA UNIDADE DE HEMATOLOGIA DO HOSPITAL GERAL DE FORTALEZA

IL Pontes^a, MS Cidrão^b, JBSC Cidrão^b, FET Filho^c, FM Cunha^c, DS Oliveira^c, FAC Silva^c, KMC Albuquerque^c, LA Gurgel^c, RM Ribeiro^c

^a Universidade Estadual do Ceará (UECE), Fortaleza, CE, Brasil

^b Faculdade CHRISTUS, Fortaleza, CE, Brasil

^c Hospital Geral de Fortaleza (HGF), Fortaleza, CE, Brasil

Introdução/Objetivos: A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é uma das enfermidades mais comuns em pacientes pediátricos e que, classicamente, possui desfechos inferiores em pacientes adultos, especialmente pelos piores marcadores citogenéticos nessa população. Desse modo, é vital que os serviços públicos possam dispor de dados sobre o desfecho de seus pacientes para avaliar os fatores que possam interferir nos resultados clínicos. **Material e métodos:** Trata-se de um estudo retrospectivo, utilizando dados dos internamentos de pacientes na unidade de Hematologia do Hospital Geral de Fortaleza do período de 03/08/2015 a 19/07/2023. Os dados foram expressos em termos de mediana (intervalo interquartil - IQR). Foram utilizados testes não paramétricos para avaliação de variáveis não pareadas. Para a avaliação de chance de sobrevida foi utilizado o método de Kaplan-Meier,

bem como modelo de regressão de Cox. Foram considerados estatisticamente significativos valores de p -valor $< 0,05$. **Resultados:** No transcurso do período avaliado foram internados 53 pacientes com LLA, dos quais 54,7% eram do sexo masculino. A mediana de idade foi de 31 anos (IQR: 25-50). 38,4% das LLAs do tipo B possuíam BCR-ABL1, 26,4% das LLAs eram do tipo T. Os protocolos utilizados durante esse período de avaliação foram o HYPERCVAD, CALGB8811 e CALGB9511. Em pacientes com BCR-ABL1 positivo ou cariótipo com translocação 9;22 foi associado o inibidor de tirosina kinase. Em pacientes com CD20 positivo e que foram diagnosticados a partir de fevereiro de 2023, foi associado o rituximabe. Durante o período de indução, houve uma taxa de 58,5% de pacientes que entraram em remissão. A mediana de sobrevida foi de 10,7 meses (IQR: 5,1-16,9). O transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas prolongou a sobrevida de pacientes com LLA em 10,8 meses (p -valor $< 0,05$). **Discussão:** Os resultados apresentados demonstraram maior presença de pacientes com LLA B Ph positivo e de LLA T, o que pode ter interferido na elevada taxa de não atingimento de remissão completa após a quimioterapia de indução. A mudança de protocolos durante os anos de avaliação podem dificultar a comparação adequada dos dados de modo longitudinal; no entanto, o efeito do transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas na melhoria das chances de sobrevida dos pacientes analisados ressalta a importância dessa modalidade de tratamento em nosso serviço. **Conclusão:** o manejo de pacientes com LLA, especialmente com a dificuldade de acesso à imunoterapia ou a drogas indisponíveis no mercado brasileiro, ressalta a importância do controle da LLA com a utilização do transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas, como demonstrado pela melhor chance de sobrevida nesses pacientes.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.566>

COMPARAÇÃO ENTRE CHANCE DE SOBREVIDA EM PACIENTES COM LEUCEMIAS AGUDAS E INFECÇÃO/COLONIZAÇÃO POR GRAM-NEGATIVOS MULTIRRESISTENTES

IL Pontes^a, MS Cidrão^a, JBSC Cidrão^a, FET Filho^b, FM Cunha^b, DS Oliveira^b, FAC Silva^b, KMC Albuquerque^b, LA Gurgel^b, RM Ribeiro^b

^a Faculdade CHRISTUS, Fortaleza, CE, Brasil

^b Hospital Geral de Fortaleza (HGF), Fortaleza, CE, Brasil

Introdução/Objetivos: O aumento da infecção/colonização por bactérias gram-negativas resistente a carbapenêmicos tem se tornado um grande problema de saúde pública, especialmente em pacientes hospitalizados, onde esses germes são importantes responsáveis pela morbimortalidade. Em pacientes submetidos a quimioterapia intensiva, a presença desses patógenos pode ser fatal quando não manejada adequadamente. Nesse sentido, a presente avaliação busca discriminar o impacto desse fator em pacientes tratados para leucemia aguda. **Material e**

métodos: Trata-se de um estudo retrospectivo, utilizando dados dos internamentos de pacientes na unidade Hematologia do Hospital Geral de Fortaleza do período de 03/08/2015 a 19/07/2023. Foram avaliados pacientes com leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda e leucemia promielocítica aguda. Os dados foram expressos em termos de mediana (intervalo interquartil - IQR). Foram utilizados testes não-paramétricos para avaliação de variáveis não pareadas. Para a avaliação de chance de sobrevida foi utilizado o método de Kaplan-Meier, bem como modelo de regressão de Cox. Foram considerados estatisticamente significativos valores de p -valor $< 0,05$. **Resultados:** No período avaliado, foram investigados 141 pacientes, dos quais 45,4% tinham o diagnóstico de leucemia mieloide aguda, 15,6% de leucemia promielocítica aguda, 39% de leucemia linfoblástica aguda. Houve 35,4% de infecção/colonização por bactérias gram-negativas resistentes a carbapenêmicos (BGNCR), tendo como principal representante a *Klebsiella pneumoniae*. A mediana de sobrevida de pacientes com BGNCR foi de 6,07 meses contra 14,37 meses de pacientes sem BGNCR (p -valor $< 0,005$). **Discussão:** a evolução do tratamento de pacientes com leucemia aguda tem sido baseada não só no aperfeiçoamento dos quimioterápicos e testes moleculares diagnósticos, mas também, na melhoria do suporte hemoterápico e infeccioso associado ao uso racional de antibióticos, especialmente para fases de neutropenia, devido a uma maior chance de morte por infecção. Nesse sentido, a presença de germes resistentes é um desafio para o manejo de pacientes em unidades de hematologia, tanto pela baixa disponibilidade de novos antibióticos de amplo espectro no Sistema Único de Saúde (SUS), como pela dificuldade de isolamento em coorte em unidades de tratamento oncológico. Outro problema é a falta de acesso para testes diagnósticos modernos, como Filmarray e MALDITOF-MS. **Conclusão:** O desfecho desfavorável de pacientes com BGNCR demonstra o impacto de tal tema, bem como a necessidade de acesso a novos aparatos, como antibióticos e testes diagnósticos, para a conduta clínica adequada desse grupo de enfermos.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.567>

COMPARAÇÃO ENTRE CHANCE DE SOBREVIDA EM PACIENTES COM LEUCEMIA MIELOIDE E LINFOBLÁSTICA AGUDAS EM PACIENTES TRATADOS PARA INFECÇÃO FÚNGICA INVASIVA

IL Pontes^a, MS Cidrão^b, JBSC Cidrão^b, GM Oliveira^c, FM Cunha^c, DS Oliveira^c, FAC Silva^c, KMC Albuquerque^c, LA Gurgel^c, RM Ribeiro^c

^a Universidade Estadual do Ceará (UECE), Fortaleza, CE, Brasil

^b Faculdade CHRISTUS, Fortaleza, CE, Brasil

^c Hospital Geral de Fortaleza (HGF), Fortaleza, CE, Brasil

Introdução/Objetivos: Durante o tratamento com agentes quimioterápicos intensivos, é comum períodos

prolongados de neutropenia profunda cuja contagem absoluta de neutrófilos menor que $100/\text{mm}^3$, culminando no maior risco de infecções fúngicas invasivas (IFI). Essas infecções têm potencial elevado de complicações, especialmente, pela piora respiratória que pode ocorrer em fases avançadas de aspergilose ou mucormicose. Ademais, o acometimento de vias aéreas inferiores pode estar associado a um maior risco de lesões graves e complicações locais, como trombozes micóticas e lesões em sistema nervoso central por contiguidade. Desse modo, expondo a necessidade de uma avaliação do impacto na sobrevida de pacientes com leucemia aguda que apresentaram IFI. **Material e métodos:** Trata-se de um estudo retrospectivo, utilizando dados dos internamentos de pacientes na unidade Hematologia do Hospital Geral de Fortaleza do período de 03/08/2015 a 19/07/2023. Foram avaliados pacientes com leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda e leucemia promielocítica aguda. A avaliação de infecção fúngica invasiva (IFI) foi baseada em diagnóstico preemptivo através de estudos de imagem ou de amostra tissulares. Os dados foram expressos em termos de mediana (intervalo interquartil - IQR). Foram utilizados testes não-paramétricos para avaliação de variáveis não pareadas. Para a avaliação de chance de sobrevida foi utilizado o método de Kaplan-Meier, bem como modelo de regressão de Cox. Foram considerados estatisticamente significativos valores de p -valor $< 0,05$. **Resultados:** No período avaliado, foram investigados 141 pacientes, dos quais 45,4% eram diagnosticados com leucemia mieloide aguda, 15,6% com leucemia promielocítica aguda, 39% com leucemia linfoblástica aguda. Houve 16,3% de pacientes manejados como portadores de infecção fúngica invasiva através de exames de imagem ou biópsia tissular. Não ocorreu diferença estatisticamente significativa entre as chances de sobrevida em pacientes com IFI (mediana de OS 16,9 meses) nessa análise. **Discussão:** Pela dificuldade de acesso a testes diagnósticos séricos, como o exame de galactomanana, o diagnóstico é feito baseado em estudo de imagem ou em amostra tissular, quando possível. Desse modo, o uso do medicamento antifúngico foi feito segundo a presença de marcadores tardios de lesão fúngica invasiva. Nos pacientes estudados, não houve amostras tissulares compatíveis com zigomicose. **Conclusão:** Apesar da ausência de diferença em chance de sobrevida entre os pacientes do estudo com IFI e aqueles que não apresentaram tal intercorrência, sabe-se da elevada morbimortalidade associada a tais infecções em paciente seguindo protocolo de quimioterapia intensiva. Desse modo, faz-se necessária a maior disponibilidade de testes diagnóstico para IFI, viabilizando tratamento precoce e consequente redução do período de internação, melhorando o manejo desse grupo de pacientes, como também direcionar mais adequadamente o uso de medicamentos com potencial toxicidade.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.568>

DAUNO 60 OU DAUNO 90? UMA ANÁLISE MATEMÁTICA DO PROBLEMA ATRAVÉS DA INTERPOLAÇÃO DE LAGRANGE EM MODELO LOWESS

IL Pontes^a, MS Cidrão^b, JBSC Cidrão^b, GM Oliveira^c, FM Cunha^c, DS Oliveira^c, FAC Silva^c, KMC Albuquerque^c, LA Gurgel^c, RM Ribeiro^c

^a Universidade Estadual do Ceará (UECE), Fortaleza, CE, Brasil

^b Faculdade CHRISTUS, Fortaleza, CE, Brasil

^c Hospital Geral de Fortaleza (HGF), Fortaleza, CE, Brasil

Introdução/Objetivos: Os esquemas clássicos de indução de remissão em leucemia mieloide aguda envolvem o uso de agentes antracíclicos e citarabina. A melhor dose do agente antracíclico é ainda motivo de debate, especialmente no cenário de estudos citogenéticos, terapia-alvo e agentes imunoterápicos, alternativas usualmente não disponíveis no sistema público. O presente estudo busca avaliar maneiras de selecionar o melhor esquema em um grupo seletivo de pacientes com bases em métodos matemáticos. **Material e métodos:** Trata-se de um estudo retrospectivo, utilizando dados dos internamentos de pacientes na unidade de Hematologia do Hospital Geral de Fortaleza do período de 03/08/2015 a 19/07/2023. Foram avaliados pacientes com leucemia mieloide aguda que fizeram indução com daunorrubicina 60 g/m^2 (DNR60) ou 90 mg/m^2 (DNR90). Foram utilizados testes não-paramétricos para avaliação de variáveis não pareadas. O evento óbito foi considerado como 1 na análise binária e o não óbito, 0; a análise da influência da idade foi feita segundo o modelo LOWESS (locally weighted scatterplot smoothing) de regressão entre pacientes que fizeram DNR60 ou DNR90. Para a formulação do polinômio descritor das curvas foi utilizado o método de interpolação de Lagrange, com a idade sendo o eixo das abscissas, e o evento (1/0), o das ordenadas. Através da interpolação pelo método de Lagrange dos valores coordenados em DNR 90 e DNR 60 obtém-se as equações que descrevem o comportamento da distribuição do evento óbito entre o grupo de idade de pacientes avaliados. Foram analisados os dados completos de 38 pacientes durante o período do estudo. **Resultados:** Segundo a análise da resolução da equação polinomial oriunda da interpolação, a partir da idade de 40-45 anos há mais pacientes que fizeram DNR90 com chance de óbito em relação aos pacientes que fizeram DNR60. A resolução da equação possui apenas uma raiz real, sendo as duas outras imaginárias. Ao analisar as curvas separadamente, a curva da DNR60 tem mais momentos de proximidade a 1 do que a curva da DNR90, especialmente em idades abaixo de 40 anos, apesar da associação com idade ao diagnóstico não ter tido significância estatística, o que pode refletir um viés de seleção de pacientes mais graves terem feito doses menores de daunorrubicina. Não houve diferença entre os grupos em

relação a chance de sobrevida global (p -valor = 0,189). Quando se avaliam os grupos de idade acima ou abaixo de 40 com DNR 60 ou DNR 90 também não houve diferença estatisticamente significativa. **Discussão:** Os dados são discordantes na avaliação da superioridade de um esquema sobre o outro, apesar de demonstrarem piores desfechos em pacientes que fizeram DNR 90 com idade acima de 40 anos, sendo a idade ótima para esse esquema o grupo analisado de 20 a 40 anos. Muitos fatores não foram analisados nesse recorte; no entanto, o uso de ferramentas de interpolação juntamente com análise de regressão através de LOWESS foram úteis para descrever o comportamento de nossos pacientes no período avaliado. **Conclusão:** A utilização de métodos matemáticos para tomada de decisão em medicina tem crescido nos últimos anos, especialmente com a evolução da Medicina Baseada em Evidências e com o uso de instrumentos de Machine Learning e inteligência artificial. O uso dessas ferramentas na definição da idade de maior risco para evento óbito no grupo de pacientes analisados nesse estudo demonstraram a idade de 40 anos como ponto de inflexão entre as curvas DNR60 e DNR90.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.569>

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES COM LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA ACOMPANHADOS NA UNIDADE DE HEMATOLOGIA DO HOSPITAL GERAL DE FORTALEZA

IL Pontes^a, MS Cidrão^b, JBSC Cidrão^b, GM Oliveira^c, FM Cunha^c, DS Oliveira^c, FAC Silva^c, KMC Albuquerque^c, LA Gurgel^c, RM Ribeiro^c

^a Universidade Estadual do Ceará (UECE), Fortaleza, CE, Brasil

^b Faculdade CHRISTUS, Fortaleza, CE, Brasil

^c Hospital Geral de Fortaleza (HGF), Fortaleza, CE, Brasil

Introdução/Objetivos: O tratamento de pacientes com leucemia linfoblástica aguda (LLA) é um desafio em países sem acesso aos modernos exames de avaliação de risco citogenético e às drogas de alvo-específico ou aos agentes imunoterápicos. A despeito do debate sobre o uso de terapias com células T modificadas, o manejo de pacientes com LLA ainda é realizado de maneira deficitária em muitos centros. Nesse sentido, esse estudo pretende avaliar as características de pacientes com LLA em um centro de tratamento da região Nordeste. **Material e métodos:** Trata-se de um estudo retrospectivo, utilizando dados dos internamentos de pacientes na unidade de Hematologia do Hospital Geral de Fortaleza do período de 03/08/2015 a 19/07/2023. Os dados foram expressos em termos de mediana (intervalo interquartil - IQR). Foram utilizados testes não-paramétricos para avaliação de variáveis não pareadas. Para a avaliação de chance de sobrevida foi utilizado o método de Kaplan-Meier, bem como modelo de

regressão de Cox. Foram considerados estatisticamente significativos valores de p -valor < 0,05. **Resultados:** Foram compilados os dados de 53 pacientes no período avaliado. Houve 73,6% de LLA B, das quais 38,4% eram BCR-ABL1 positivo; houve 26,4% de pacientes com LLA T. Houve diferença estatística entre os grupos LLA B e LLA T através do teste de Mann-Whitney nos quesitos idade ao diagnóstico (35 x 26,5); leucócitos totais ao diagnóstico (26700 x 108 800); neutrófilos ao diagnóstico (1764 x 10332); contagem de blastos em sangue periférico (36% x 72%); hemoglobina ao diagnóstico (6,6 x 8,45). A sobrevida foi consideravelmente melhor em pacientes com LLA B em relação aos pacientes com LLA T (p -valor: 0,03). Durante o período avaliado, a maioria dos pacientes com LLA T fez o esquema HYPERCAVD/HDMTX-ARAC; enquanto a maioria do grupo com LLA B fez o esquema CALGB 8811 ou CALGB 9511. **Discussão:** O tratamento da LLA é complexo e envolve esquemas de quimioterapia em vários ciclos diferentes, com momentos de intensificação na maioria dos protocolos atuais. O uso de novos medicamentos, especialmente em cenário de recaída, tem se mostrado promissor em levar pacientes com o transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas sem doença residual documentada. Há evidências que o esquema HYPERCVAD é menos eficaz em outros centros que no centro original de desenho do protocolo, apesar de análise de chance de sobrevida estratificada por esquema quimioterápico não demonstrar superioridade de um em relação ao outro nos pacientes estudados. **Conclusão:** Os dados demonstram que pacientes que tiveram diagnóstico de LLA T tiveram pior desfecho em relação aos pacientes com LLA B, seja ela BCRABL1 positivo ou não. Desse modo, é necessário o acesso desses pacientes a novos fármacos utilizados em outras regiões com evidência de resposta nesse tipo de pacientes, bem como acesso ao transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas de modo facilitado, pelo risco elevado de desfecho desfavorável nesse grupo de pacientes.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.570>

DIFICULDADE DIAGNÓSTICA ENTRE LEUCEMIA MONOBLÁSTICA AGUDA E NEOPLASIA DE CÉLULAS DENDRÍTICAS PLASMOCITÓIDES BLÁSTICAS

RIN Rocha, RA Assis, MS Moura, FRBD Nascimento, MAB Neves, MO Julião, SL Galvão, EC Vilar

Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (HEMOPE), Recife, PE, Brasil

Objetivos: Descrever o caso de um paciente diagnosticado com Leucemia monoblástica aguda (LMA-Mb) cuja morfologia sugestiva de células de aspecto plasmablastico causou enorme dificuldade na elucidação diagnóstica. **Materiais e métodos:** Informações obtidas por dados de exame clínico, laboratorial e análise do prontuário, além de revisão bibliográfica sobre o tema. **Descrição do caso:** Sexo masculino, 40

anos, sem comorbidades prévias, encaminhado ao serviço de referência por síndrome anêmica, associada a sudorese fria e febre diária há 30 dias. Exame inicial com linfonodomegalia cervical esquerda e esplenomegalia discreta. Laboratório admissional com Hb 4,0 g/dL, leucócitos 201.670/mm³, 96% de blastos, plaquetas 121.000/mm³, DHL 569U/L. Mielograma com medula óssea acentuadamente hiper celular, infiltrada por 91% de células blásticas de porte médio, relação núcleo-citoplasmática moderada, cromatina delicada, núcleo na maioria excêntrico, esboço de nucléolo, citoplasma basofílico e hipo ou agranuloso, por vezes com projeções (tipo cometa), de aspecto plasmablastico. Imunofenotipagem com presença de 96% de células expressando marcadores de linhagem monocítica (positivo para CD4, CD15, CD33 (forte), CD36, CD38, CD56, CD64, CD117, CD123, HLA-DR), avaliado diagnóstico diferencial com Neoplasia de Células Dendríticas Blásticas Plasmocitoides, no entanto a fraca expressão de CD123 e a coexpressão de CD15 e CD64 desfavorecem esta entidade, sendo concluído como compatível com Leucemia Monoblástica Aguda. Cariótipo 47, XY, +8, del(11)(q21q23) [13] / 46, XY [7]. Marcadores moleculares NPM1; FLT3-ITD; AML1-ETO; CBFβ-MYH11 e BCR-ABL todos ausentes. Realizado esquema de indução (3+7) com Citarabina (100) e Daunorrubicina (60). Desenvolveu lesão gengival a nível de 1-3º molares superiores esquerdos e persistiu com febre diária apesar de antibioticoterapia de amplo espectro, sendo associado antifúngico sistêmico. Apresentou lesões arroxeadas em membros inferiores, sem desaparecimento à digitopressão, cujo o aspecto lembrava infecção por fusariose. Estava em aplasia medular, tendo evoluído com choque séptico, vindo a óbito. **Discussão:** A LMA-Mb é uma neoplasia complexa que representa menos de 5% de todos os casos de LMA e é mais frequentemente relacionada a envolvimento extramedular, notadamente pele, gengiva e SNC. Possui morfologia difícil, pois os monoblastos geralmente são pobremente diferenciados e podem ser confundidos com células linfomatosas ou outras células imaturas, como plasmablastos e até eritroblastos imaturos, tornando a imunofenotipagem por citometria de fluxo indispensável para o diagnóstico diferencial, mas, ainda assim, a marcação aberrante ou a perda de marcadores clássicos podem provocar dificuldades e ciladas diagnósticas. Translocações cromossômicas envolvendo o gene KMT2A em 11q23 são as mais frequentes anormalidades citogenéticas, seguido por citogenética complexa, trissomia 8 e monossomia 7. **Conclusão:** O diagnóstico inicial e imediato das leucemias agudas é sempre dado pela descrição do aspecto morfológico, entretanto, em muitos casos, apenas a microscopia pode gerar inúmeros questionamentos e dúvidas, sendo obrigatória a realização da imunofenotipagem. Cada vez mais, o perfil molecular das leucemias se faz necessário, mas ainda não é realidade e não está disponível em todos os serviços públicos, restando a esses, valer-se das técnicas disponíveis e dessas extrair o máximo possível para a elucidação de casos complexos e difíceis.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.571>

LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA DE ALTO RISCO COM DOENÇA RESIDUAL MENSURÁVEL PERSISTENTEMENTE POSITIVA

BK Losch^a, FK Tornquist^a, EW Silva^a,
MFL Pezzi^a, TS Hahn^a, LV Calderan^a,
AH Schuck^a, LM Lorenzini^a, ACF Segatto^b

^a Universidade de Caxias do Sul (UCS), Caxias do Sul, RS, Brasil

^b Hospital Geral de Caxias do Sul, Caxias do Sul, RS, Brasil

Introdução: A leucemia linfocítica aguda (LLA) é a malignidade mais comum em crianças, com os sintomas muitas vezes confundindo-se com gripes ou resfriados, levando a pacientes subdiagnosticados e diagnosticados em fases muito avançadas de doença. **Objetivo:** Relato de caso de paciente pediátrico com leucemia linfocítica aguda de alto risco com doença residual mensurável persistentemente positiva. **Relato de caso:** Menino, 5 anos, previamente hígido, encaminhado ao hospital terciário por lombalgia refratária a medidas analgésicas comuns e ausência de alterações em exames de imagem. Conforme investigação complementar, paciente apresentava hemoglobina de 8,5 g/dL, Leucócitos totais 3740 unidades/campo com 8% de bastões e 150.000 plaquetas/mm³, sem outras alterações dignas de nota. Devido à bicitopenia sem causas aparentes, optou-se pela realização de estudo medular, diagnosticando Leucemia Linfocítica Aguda de células B (LLAB), com cariótipo normal e sistema nervoso central negativo. Dessa forma, iniciou-se o protocolo GBTLI 2022, todavia, ao dia 49 da indução, paciente permanecia com doença residual em medula óssea (1,5%), o que o configura como alto risco e, após intensificação permanecia positiva com (0,5%). Devido a persistência da doença, optou-se por trocar o protocolo para St Judes R15, iniciando com uma nova reindução e plano de transplante de medula óssea. Ao final da consolidação, paciente apresentou remissão (doença residual mínima menor que 0,01%). Outro aspecto importante do caso é o fato do paciente apresentar anticorpos irregulares para transfusão, o que dificultou consideravelmente o seu tratamento visto à falta de doadores compatíveis. **Discussão:** O objetivo da terapia de indução na LLA é atingir a remissão completa, que é definida por pelo menos 5% de blastos em medula óssea e sangue, além disso a normalização da hematopoiese. A doença residual mensurável (DRM) identifica níveis subclínicos de leucemia, ou seja, células residuais, que podem vir a causar recidiva, podendo ser útil para o acompanhamento tanto em pacientes pediátricos quanto adultos com LLA. A resposta da DRM à quimioterapia é um importante fator prognóstico, pacientes com DRM negativa apresentam um Hazard-Ratio de 0,28 (0,19-0,40) para novas recidivas. Por conseguinte, pacientes com DRM persistentemente positiva têm risco maior de recidiva de doença, tendo indicação de escalonamento da terapêutica. Apesar do aumento de efeitos colaterais e toxicidades, foi evidenciado melhores taxas de sobrevida global. A detecção de DRM pode ser feita por citometria de fluxo ou PCR. **Conclusão:** Dessa

forma, vemos a importância de um diagnóstico preciso da doença e de um tratamento precoce para evitar desfechos com prognósticos reservados. Esse paciente apresentou DRM positiva ao final da indução o que aumenta sua chance de recidiva. Com esse caso podemos ver a importância da busca ativa de doença residual e como ela pode afetar o prognóstico do paciente.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.572>

LEUCEMIA AGUDA DE FENÓTIPO MISTO NO ESTADO DO CEARÁ: RELATO DE CASO

AKC Machado ^a, FMCP Pessoa ^a, IV Barreto ^a, KMC Albuquerque ^b, MP Gomes ^b, DS Oliveira ^b, RM Ribeiro ^b, MEA Moraes ^a, MOM Filho ^a, CA Moreir-Nunes ^a

^a Laboratório de Farmacogenética, Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos (NPDM), Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil

^b Departamento de Hematologia, Hospital Geral de Fortaleza (HGF), Fortaleza, CE, Brasil

Introdução/Objetivo: A Leucemia Aguda de Fenótipo Misto (LAFM) ou Leucemia Aguda Bifenotípica é uma neoplasia que acomete as linhagens celulares mieloides e linfoides. Associa-se a piores prognósticos, podendo ocorrer resistência medicamentosa e a necessidade de adaptações terapêuticas devido a alterações de fenótipo. Portanto, este estudo visa descrever um relato de caso de LAFM no estado do Ceará. **Materiais e métodos:** Este trabalho foi realizado através da análise do prontuário de paciente com LAFM no Hospital Geral de Fortaleza (HGF), mediante aprovação do comitê de ética da instituição (Nº 4.798.575). **Relato de caso:** Paciente feminina, cearense, 33 anos, foi admitida no HGF em 2022 com suspeita de leucemia aguda, sendo, posteriormente, diagnosticada com LAFM. Foi submetida a ciclos de HyperCVAD, mas não respondeu à terapia. Realizou-se tentativas de resgate com MEC (Mitoxantrona, Etoposídeo e Citarabina) e HAM (Altas doses de Citarabina e Mitoxantrona), mas mostrou-se refratária. Em 2023 fez imunofenotipagem, detectando-se a expressão de CD45, CD34, CD117, CD33, CD19 e CD79a. O mielograma mostrou um aspirado hiper celular com população de células imaturas e 66% de blastos. Possui ausência de mutações em FLT3 e o cariótipo evidenciou t(11;19). O hemograma apontou hemoglobina (Hb) de 6,0 g/dL, leucometria de 189.000/mm³, 10% de blastos e 175.000/mm³ de plaquetas (PLT). Passou a usar Prednisona, Hidroxiureia e Ciclo-21 (devido sangramento excessivo transvaginal), porém, a doença evoluiu e um hemograma recente apontou Hb de 4,8 g/dL, leucometria de 197.030/mm³, 9% de blastos e 62.000/mm³ de PLT. A paciente aguarda na lista de espera do Sistema Único de Saúde para o recebimento de novo esquema terapêutico: Vidaza e Venetoclax. **Discussão:** A LAFM é uma doença rara, representando de 2 a 5% das leucemias agudas, está atrelada a piores prognósticos e são grandes desafios diagnósticos e terapêuticos. No caso relatado, a paciente

possui um quadro clínico complexo e refratariedade ao tratamento. Os exames hematológicos demonstraram um percentual significativo de células blásticas no sangue e na medula óssea, além de anemia severa, leucocitose e plaquetopenia, cujas evidências corroboram com o diagnóstico de leucemia aguda. Nos resultados da imunofenotipagem, a expressão de CD34 associa-se à presença de células precursoras hematológicas e CD45 é um marcador leucocitário. Os marcadores CD33 e CD117 associam-se às linhagens mieloides, enquanto que CD19 e CD79a estão direcionados para células B, comprovando diagnóstico de LAFM com acometimento de células mieloides e linfoides do tipo B. A translocação genética detectada é sugestiva de rearranjos do gene KMT2A, cuja ocorrência é incomum nesses casos e relaciona-se com piores prognósticos, agressividade e recidivas recorrentes. Não há terapias específicas e aprovadas para essa mutação, mas há estudos promissores envolvendo o inibidor Revumenibe. **Conclusão:** O relato de caso descrito neste estudo comprovam que a LAFM possui complexidade diagnóstica, prognósticos desfavoráveis, agressividade e dificuldades terapêuticas relacionadas à resistência medicamentosa. A paciente possui parente doador compatível para o caso de futuros transplantes de medula óssea e apesar das diferentes tentativas de tratamento, ela segue refratária e aguardando novos esquemas terapêuticos.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.573>

DETECÇÃO DE VARIANTES FLT3-ITD EM CASOS DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA NO HOSPITAL DE REFERÊNCIA DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DO AMAZONAS

TCD Santos ^a, MOD Santos ^a, SCB Menezes ^b, GSP Braz ^a, WO Azevedo ^c, ROD Santos ^c, AM Tarragô ^{a,c}, LPS Mourão ^{a,d}, GAV Silva ^{a,c}

^a Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Hematologia (PPGH), Universidade do Estado do Amazonas (UEA), Manaus, AM, Brasil

^b Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus, AM, Brasil

^c Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM), Manaus, AM, Brasil

^d Universidade do Estado do Amazonas (UEA), Manaus, AM, Brasil

Introdução: A Leucemia Mieloide Aguda (LMA) é uma neoplasia hematológica com transformação clonal dos precursores hematopoiéticos devido alterações genéticas nas células mieloides. As variantes no gene da Tirosina Quinase 3 do Tipo FMS (FLT3), como Duplicações Internas em Tandem (FLT3-ITD) são detectadas em 25% dos casos da LMA. Estudos relatam que a identificação do FLT3-ITD está associada a novos clones resistentes e mais agressivo, e fundamental importância para diagnóstico e tratamento da LMA. **Objetivo:** Detectar a variante FLT3-ITD em pacientes com LMA atendidos no Hospital de Hematologia e Hemoterapia de referência do Amazonas/Brasil. **Material e métodos:** A população de estudo é

constituída por 18 pacientes de LMA. Amostras de medula óssea foram coletadas no momento do diagnóstico. A detecção do FLT3-ITD foi realizada por Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) convencional dos Éxons 14 e 15, sendo visualizado em gel de agarose a 2,5%. **Resultados:** Das amostras analisadas, dez (56%) pacientes são do gênero feminino e oito (44%) pacientes masculinos, com idade média de 51,8. Os pacientes, doze (67%) são de LMA primária, três (16,5%) LMA secundária e três (16,5%) casos de recidiva. A variante FLT3-ITD foi detectada em apenas um paciente, LMA secundária, sendo confirmada por sequenciamento nucleotídico. Quanto aos dados hematológicos, foi observado nos pacientes a contagem global de leucócitos de 10.680 mm^3 ($3.385 - 22.655$), com blastos de 36.41% (± 29.7), plaquetas 39.000 mm^3 ($16.000 - 52.000$) e hemácias $2,9 \text{ mm}^3$ ($2,68 - 3,23$). **Discussão:** A variante FLT3-ITD é um marcador de prognóstico negativo que está integrado nas diretrizes padrão de estratificação de risco da LMA. Neste estudo, embora com n amostral restrito, a prevalência da variante FLT3-ITD foi de 5,56%, difere de estudos anteriores (aproximadamente 13%). Além disso, constata-se que a presença da FLT3-ITD em pacientes com LMA secundária, sobretudo em mulheres. **Conclusão:** A presença da variante FLT3-ITD pode ser observada no momento do diagnóstico primário e secundário em pacientes do Amazonas, embora com n amostral inferior em nossa população, a variante FLT3-ITD apresentou uma baixa frequência.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.574>

EFEITO DA INGESTÃO DE UM SORVETE COM ALTO TEOR DE PROTEÍNAS E BAIXO TEOR DE GORDURAS SOBRE A QUALIDADE DE VIDA DE INDIVÍDUOS COM LEUCEMIA AGUDA DURANTE A QUIMIOTERAPIA

BF Dambrós ^{a,b,c,d}, AMF Andrade ^{a,b},
RCH Lima ^{a,b,c,d}, EA Beteille ^{a,b}, LTX Ruhnke ^{a,b,e},
RA Kobus ^{a,b,c,d}, LK Vizzotto ^{a,b,d},
MDHC Costa ^{a,b}, G Steffenello ^{a,b},
FGK Vieira ^{a,b,c,d}

^a Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brasil

^b Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago, Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brasil

^c Programa de Pós-Graduação em Nutrição

^d Curso de Graduação em Nutrição

^e Curso de Graduação em Farmácia

Introdução/Objetivos: As leucemias representam um grupo heterogêneo de neoplasias que se caracterizam pela proliferação de células hematopoiéticas malignas. A quimioterapia é o tratamento de escolha, porém os efeitos adversos podem impactar diretamente o estado global de saúde e reduzir a qualidade de vida dos pacientes. Criar estratégias que possam minimizar os efeitos são essenciais para garantir melhores desfechos clínicos. O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito da ingestão de um sorvete com alto teor de proteínas e baixo teor de gorduras sobre a qualidade de vida de indivíduos com

leucemia aguda durante a quimioterapia. **Material e métodos:** Ensaio clínico randomizado pragmático (RBR-5dvnbnqx), de grupos paralelos, controlado, uni-cego, realizado com indivíduos adultos, com diagnóstico recente de leucemia aguda e aptos a iniciar o primeiro ciclo de quimioterapia. A amostra foi constituída de indivíduos com média de idade de 42,9 anos, sendo 40% do sexo feminino e 70% diagnosticados com Leucemia Mieloide Aguda. A amostra foi randomizada em grupo controle ($n = 4$), que recebia a dieta do hospital e grupo intervenção ($n = 6$), que recebia mais 120 g do sorvete, diariamente por 21 dias. A qualidade de vida foi avaliada através do questionário validado para pacientes brasileiros com câncer, o *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30*, aplicado nos dias 1 e 21 após o início concomitante da quimioterapia. O score do estado de saúde global varia de 0 a 100 sendo que uma maior pontuação indica melhor qualidade de vida. Na escala de sintomas os scores variam de 0 a 100 com menor pontuação indicando melhores desfechos. Os resultados foram expressos como diferenças de médias: diferença entre o score do dia 21 e o do dia 1. **Resultados:** Os resultados preliminares deste estudo, ainda em andamento, demonstram que o grupo intervenção apresentou aumento médio do score referente ao estado de saúde global de 20,83 pontos, enquanto que o grupo controle reduziu seu estado global de saúde em -2,08 pontos, indicando piora da qualidade de vida. Quando avaliada a escala de sintomas, o grupo intervenção comparado ao grupo controle apresentou melhores desfechos em relação a náusea e vômito (-2,78 vs 8,33), constipação (-22,22 vs -16,66), diarreia (22,22 vs 25) e dificuldades financeiras (5,56 vs 16,67). Nos outros sintomas que compõem a escala, o grupo intervenção apresentou resultados inferiores em fadiga (-14,81 vs -25), dor (-19,44 vs 41,67), insônia (-33,33 vs -16,67), perda de apetite (11,11 vs 8,33) e resultados similares para dispneia (-33,33 vs -33,33). **Discussão:** O efeito positivo de intervenções nutricionais orais sobre a qualidade de vida em pacientes com câncer em geral já tem sido observado, no entanto, poucos estudos envolvendo pacientes com câncer hematológico, principalmente nas fases iniciais da doença e tratamento, foram encontrados. **Conclusão:** O uso da intervenção nutricional de forma precoce parece melhorar o estado global de saúde e alguns parâmetros de sintomas, impactando na qualidade de vida. A continuidade deste estudo, alcançando um tamanho amostral mais representativo e associando com outros desfechos clínicos, pode trazer contribuições científicas relevantes.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.575>

CARACTERIZAÇÃO DE UMA AMOSTRA DE PACIENTES COM DIAGNÓSTICO RECENTE DE LEUCEMIA AGUDA DURANTE O TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO

BF Dambrós ^{a,b,c}, AMF Andrade ^{a,b,d},
RCH Lima ^{a,b,c}, EA Beteille ^{a,b,d}, LTX Ruhnke ^{a,b,e},
RA Kobus ^{a,b,c}, LK Vizzotto ^{a,b,f}, IK Klein ^{a,b,f},
G Steffenello ^{a,b,d}, FGK Vieira ^{a,b,c}

^a Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brasil

^b Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago, Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brasil

^c Programa de Pós-Graduação em Nutrição

^d Departamento de Hematologia e Hemoterapia

^e Curso de Graduação em Farmácia

^f Curso de Graduação em Nutrição

Introdução/Objetivos: As leucemias correspondem a um grupo de doenças hematológicas, caracterizadas pela presença de células hematopoiéticas malignas que acometem a medula óssea e podem envolver o sangue e/ou outros órgãos/tecidos. Em relação ao grau de maturação celular, as agudas diferem das crônicas, pois apresentam uma interrupção nos estágios mais iniciais da diferenciação celular aumentando a gravidade e urgência do início do tratamento. Torna-se factível, portanto, a descrição do perfil desses pacientes visando a otimização do tratamento. O objetivo deste estudo foi caracterizar os pacientes atendidos na internação do serviço de Hematologia de um hospital escola. **Material e métodos:** Estudo descritivo realizado a partir dos dados coletados de um ensaio clínico (RBR-5dvnbnqx), no período de maio de 2022 a julho de 2023. As coletas ocorreram no Hospital Universitário, hospital referência no tratamento de leucemias agudas no estado. A amostra foi constituída por indivíduos adultos diagnosticados com leucemia aguda com indicação para iniciar o primeiro ciclo de quimioterapia, e que tivessem condições de ingestão por via oral. Foram excluídos da amostra pacientes em tratamento paliativo, gestantes, lactantes ou em uso de nutrição enteral ou parenteral. As variáveis utilizadas foram idade, sexo, diagnóstico, peso, altura, Índice de Massa Corporal (IMC), presença de comorbidades e tempo de internação. **Resultados:** Dos 29 pacientes com diagnóstico de leucemia aguda no período, 9 não foram incluídos na amostra. Os 20 pacientes incluídos na amostra apresentavam média de idade de 44,9 anos. Destes, 65% eram homens e 35% mulheres, 75% apresentavam diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda (LMA) e 25% Leucemia Linfóide Aguda (LLA) e 25% dos pacientes apresentavam alguma comorbidade. A média de peso foi de 73,76 kg e altura 1,69 m, enquanto o IMC médio foi de 25,76 kg/m². Os pacientes foram internados para realizar o primeiro ciclo de quimioterapia e permaneceram um tempo médio de 26,3 dias no hospital. Dos 20 indivíduos incluídos, um (5%) veio a óbito durante a internação. **Discussão:** A maior prevalência de LMA quando comparada às demais leucemias é um achado congruente com o cenário mundial, seguida da Leucemia Linfóide Crônica, LLA e por fim a Leucemia Mieloide Crônica. O risco estimado é maior em homens, tendo aparecido maior prevalência na amostra e sendo compatível com os dados do Instituto Nacional do Câncer e as Global Cancer Statistics. A proposta de tratamento é fundamentada nas características do paciente, incluindo a dose, que varia conforme a idade. Em idosos, as chances de toxicidade são aumentadas, sobretudo em indivíduos com baixo IMC, e o risco de infecção também aumenta, afetando diretamente o tempo de internação. A definição de estratégias que são comuns a qualquer espectro e individualizadas tem maiores chances de sucesso do tratamento e menor taxa de abandono. **Conclusão:** Este trabalho mimetiza a realidade vivenciada neste hospital do ponto de vista

oncohematológico, caracterizando o perfil dos pacientes. Ter domínio de tais características favorece condutas assertivas, bem como a alocação de recursos e subsídio para estudos futuros.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.576>

SARCOMA MIELOIDE DE MAMA COMO MANIFESTAÇÃO DIAGNÓSTICA DE LMA

FPP Sacre^a, SJ Silva^b, GAB Bretas^a,
ACAA Lima^a, NVN Carvalho^a, CLF Oliveira^a,
VHG Natal^a, LA Nunes^a, HT Ferreira^a,
RLR Baptista^b

^a Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE),
Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio
de Janeiro, RJ, Brasil

^b Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ),
Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: A Leucemia Mieloide Aguda (LMA) é uma neoplasia que se caracteriza pela proliferação clonal de progenitores hematopoiéticos imaturos, que se acumulam na medula óssea, prejudicando a hematopoiese. A LMA é a leucemia mais comum em adultos e pode se manifestar de forma incomum com apresentação extramedular (sarcoma mieloide). **Objetivo:** Relatar o caso de uma paciente com LMA, que apresentou sarcoma mieloide de mama como apresentação inicial da doença, acompanhada pela UDA de Hematologia no HUPE. **Resultados:** Paciente feminina, 21 anos admitida em agosto de 2022 com queixa de massa em mama direita com aumento progressivo há 5 meses e perda ponderal, tendo sido submetida a biópsia da lesão com diagnóstico de sarcoma mieloide. Paciente foi submetida a aspirado de medula óssea que evidenciou infiltração de doença. Imunofenotipagem com 27% de blastos com perfil de LMA mielomonocítica. Cariótipo de medula óssea 46, XX, t(8;21)(q22;q22) e biologia molecular com rearranjo RUNX1-RUNX1t1. Paciente foi submetida a quimioterapia de indução com protocolo 7+3, apresentando remissão completa (DRM positiva por imunofenotipagem). Paciente foi submetida a 4 ciclos de consolidação com dose intermediária de citarabina com DRM negativa após 2º ciclo. Atualmente, paciente encontra-se em acompanhamento ambulatorial. **Discussão/Conclusão:** O sarcoma mieloide pode se apresentar de forma isolada ou ser uma manifestação clínica da LMA. Algumas anormalidades citogenéticas estão mais comumente relacionadas ao sarcoma mieloide como os rearranjos MLL e a t(8;21)(q22;q22). A t(8;21)(q22;q22) identifica um subgrupo distinto de bom prognóstico classificado na OMS como LMA com alterações genéticas recorrentes. Esse subtipo tem como características específicas mieloblastos com abundante citoplasma basofílico e numerosos grânulos azurófilos; A Imunofenotipagem apresenta uma subpopulação de blastos que expressa abundantemente CD34, HLA-DR, mieloperoxidase (MPO) e CD13, mas fraca expressão de CD33. Mais de dois terços dos casos apresentam anormalidades citogenéticas adicionais. O prognóstico é favorável e a maioria dos pacientes apresenta alta

sobrevida global a longo prazo apenas com o tratamento quimioterápico. O acompanhamento da expressão do RUNX1-RUNX1T1 por PCR em tempo real pode ser uma ferramenta para avaliar doença residual mensurável e risco de recaída da doença. O tratamento do sarcoma mieloide deve ser igual ao da LMA e os pacientes jovens devem ser tratados com quimioterapia intensa, sendo a radioterapia uma opção de tratamento complementar em casos selecionados. O avanço na pesquisa de risco citogenético e molecular na LMA permite o tratamento cada vez mais individualizado do paciente e melhores resultados a longo prazo.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.577>

MIOPERICARDITE PÓS CITARABINA: UM RELATO DE CASO

LF Negri, NPV Silveira, FPS Michel, AP Gouvêa, MO Ughini, RS Ferrelli, DB Lamaison

Hospital Nossa Senhora da Conceição (HNSC),
Grupo Hospitalar Conceição (GHC), Porto Alegre,
RS, Brasil

Introdução: Citarabina é um antimetabólito utilizado no tratamento de Leucemia Mieloide Aguda, Leucemia Linfóide Aguda e Linfoma não Hodgkin. Possui efeitos adversos como a Síndrome da Citarabina (febre, mialgia, dor óssea, rash maculopapular e conjuntivite) e Síndrome Cerebelar. **Relato de caso:** Paciente masculino de 29 anos, com Leucemia Linfoblástica Aguda, alto risco, philadelphia negativo, em tratamento com protocolo quimioterápico GRAALL 2009. 12 dias após administração de citarabina 2000 mg/m² em segunda consolidação, inicia com dor precordial intensa, pior a inspiração profunda. ECG com supra elevação de ST difuso e infra de PR, troponina ultrasensível 1226 sem curva em 2h. Ecocardiografia sem sinais de derrame pericárdico ou outras complicações. Em avaliação por serviço de cardiologia iniciado colchicina 0,5 mg 12/12h por 3 meses. Ecocardiografia sem derrame ou pericardite constritiva. Evolui com melhora clínica e de alterações eletrocardiográficas. **Discussão:** A pericardite é uma complicação rara de quimioterápicos, podendo ocorrer com daunorrubicina, doxorubicina, ciclofosfamida, bleomicina, dactinomicina e citarabina. É potencialmente grave, podendo evoluir com derrame pleural e tamponamento cardíaco. Especificamente quanto a citarabina, sua fisiopatologia não está definida, sendo cogitado reação de hipersensibilidade, ocorrendo principalmente em paciente previamente sensibilizados e se desenvolvendo entre 3 e 28 dias da nova exposição ao fármaco e tendo boa resposta a corticoterapia. Apesar de complicações exclusivamente cardíacas serem atípicas, também são descritas arritmias ventriculares e supraventriculares com citarabina. **Conclusão:** Considerando a alta frequência com que Ara-C é utilizado no tratamento de neoplasias, faz-se importante descrever e alertar quanto às suas complicações.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.578>

LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA RECAÍDA COMO PANCITOPENIA COM PML-RARA NEGATIVO: UM RELATO DE CASO

LF Negri, NPV Silveira, FPS Michel, AP Gouvêa, MO Ughini, RS Ferrelli, DB Lamaison, LCG Trindade

Hospital Nossa Senhora da Conceição (HNSC),
Grupo Hospitalar Conceição (GHC), Porto Alegre,
RS, Brasil

Introdução: Leucemia Promielocítica Aguda possui tratamento de primeira linha com ATRA+esquema baseado em antraciclina ou ATRA+ATO, ambos apresentando altas taxas de sobrevida livre de progressão em 5 anos. **Relato de caso:** Paciente masculino de 33 anos, com diagnóstico de Leucemia Promielocítica Aguda em 2020, risco intermediário. Realizou tratamento com protocolo quimioterápico PETHEMA, evoluindo com remissão morfológica e PML-RARA negativo. Posteriormente à manutenção apresentando pancitopenia e sangramentos mucocutâneos. Em abril e junho de 2023, PML-RARA negativo em medula óssea. BMO com 1% de celularidade de células hematopoéticas. Em cariótipo de MO, apesar de crescimento insatisfatório, foi identificada única célula com t(15;17). Repetido para confirmação, mas sem crescimento de cariótipo em nova amostra. Iniciado tratamento para leucemia promielocítica recaída com ATRA+ATO. **Discussão:** Este caso representa um desafio diagnóstico devido a apresentação clínica, sem identificação de promielócitos, sendo inicialmente difícil a diferenciação com aplasia de medula pós quimioterapia. Recomenda-se seguimento com PCR PML-RARA com sensibilidade superior a 10⁻³. A não identificação por meio de PCR e apenas a identificação da translocação com o cariótipo contribuiu para o atraso no diagnóstico. Apesar da maior facilidade de acesso e possibilidade de coletas mais frequentes, a pesquisa em sangue periférico não possui sensibilidade equivalente à pesquisa em MO. Apesar de a maior parte dos pacientes tratados em primeira linha apresentar remissão completa com terapia baseada em ATRA, é descrita recaída em 5-10% nos tratados com esquema com antraciclina. A base do tratamento em segunda linha depende do esquema já utilizado, podendo incluir indução e manutenção baseada em trióxido de arsênio seguido de transplante de medula óssea. **Conclusão:** Apesar das altas taxas de sucesso com a primeira linha de tratamento, faz-se necessário ressaltar a importância do seguimento adequado dos pacientes com LPA.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.579>

LEUCEMIA DE CÉLULAS NATURAL KILLER - RELATO DE CASO

DEG Camargo^a, LMAD Santos^a, MC Gomes^a, AC Griciunas^a, IAA Barcessat^a, PSF Junior^a, JSL Andrade^a, VM Stel^b, VAQ Mauad^a, DMM Borducchi^a

^a Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), Santo André, SP, Brasil

^b Afip Medicina Diagnóstica, São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: Descrever o quadro clínico e laboratorial de um caso de leucemia de células Natural Killer (LCNK), além de discutir a escolha e resultados obtidos com o tratamento dessa condição. **Introdução:** A LCNK é uma variante leucêmica rara e agressiva, com mediana de sobrevida de 2 meses, descrita pela primeira vez em 1980. Predomina na Ásia e populações indígenas nas Américas. Principalmente adultos jovens na 3ª década de vida e tem forte associação com vírus Epstein-Barr (EBV). A apresentação mais prevalente envolve sintomas B, hepatoesplenomegalia maciça, anemia, plaquetopenia, coagulopatia intravascular disseminada e síndrome hemofagocítica. O imunofenótipo mais comum é CD3-, CD4-, CD8+, CD16+, CD56+. Por se tratar de patologia rara, o tratamento ideal ainda não está consolidado, sendo baseado em pequenos estudos clínicos com relato de casos. **Métodos e materiais:** Relato de caso, de um paciente com LCNK, assistido pela equipe de onco-hematologia do Hospital Estadual Mário Covas (HEMC). **Resultados:** CPB, feminino, 37 anos, afrodescendente, transferida para o HEMC para investigação de esplenomegalia volumosa, associada à sintomas B e queda do estado geral há 2 meses. Possuía ultrassonografia de abdome, realizada 4 meses antes da admissão, demonstrando esplenomegalia. Na avaliação inicial baço palpável a 8cm do rebordo costal esquerdo, hemoglobina 8.4 g/dL, plaquetas 165 mil/mm³, leucócitos 11 mil/mm³ - 8% de blastos, neutrófilos 4.29 mil/mm³ e linfócitos 4.29 mil/mm³. A imunofenotipagem de sangue periférico com CD3-, TCRab-, TCRgd-, CD4-, CD8+, CD16-, CD56+, CD57parcial. Mielograma com 15% de formas imaturas, com cromatina algo frouxa, nucléolos inconspícuos, alta relação núcleo/citoplasma, citoplasma basofílico, irregular, por vezes esboçando projeções citoplasmáticas, raras formas agrupadas e fenótipo confirmando LCNK. A sorologia para EBV IgM-/IgG+. Iniciado tratamento com protocolo SMILE modificado. Após conclusão do 1º ciclo evoluiu com hepatotoxicidade: TGO 644, TGP 495, Bilirrubina total 3.2 (indireta 1.63), FA 329, DHL 473 - normalizados após 1 mês. A pesquisa de doença residual mínima pós ciclo 1 era de 0.55%, prosseguiu-se manutenção com esquema POMP, por toxicidade prévia e encaminhamento para consolidação com transplante de células tronco hematopoieticas (TCTH). **Discussão:** O termo LCNK começou a ser usado nos anos 80. Sua abordagem diagnóstica vem progredindo desde então por não possuir características moleculares marcantes e imunofenotípico, dependendo também da relação com a apresentação clínica. Com os avanços em estudos genômicos, vem gerando-se compreensão diferente da doença e novos direcionamentos terapêuticos. Estudos recentes demonstram benefício L-Asparaginase em indução e resposta inadequada a antraciclicos. E embora o prognóstico se mantenha sombrio, sobrevidas prolongadas foram observadas em pacientes que atingiram remissão e foram submetidos a TCTH alogênico. **Conclusão:** Neste relato apresentamos uma paciente jovem com desfecho favorável a protocolo com asparaginase peguilhada e sem antraciclicos, corroborando a sugestão de que protocolos como esse podem ser opção mais válida para tratamento dessa patologia rara. A realização de TCTH alogênico permanece como parte fundamental do tratamento.

ANÁLISE DE SOBREVIDA GLOBAL DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EM PACIENTES COM MAIS DE 60 ANOS ACOMPANHADOS NA UNIDADE DE HEMATOLOGIA DO HOSPITAL GERAL DE FORTALEZA

IL Pontes^a, MS Cidrão^b, JBSC Cidrão^b, GM Oliveira^c, FET Filho^c, DS Oliveira^c, LFA Alves^c, FAC Silva^c, KMC Albuquerque^c, LA Gurgel^c

^a Universidade Estadual do Ceará (UECE), Fortaleza, CE, Brasil

^b Faculdade CHRISTUS, Fortaleza, CE, Brasil

^c Hospital Geral de Fortaleza (HGF), Fortaleza, CE, Brasil

Introdução/Objetivos: A leucemia mieloide aguda (LMA) é uma neoplasia onco-hematológica, cuja mediana de idade é de 70 anos. Nesse sentido, muitos pacientes com LMA não são candidatos preferenciais para quimioterapia intensiva. Com o desenvolvimento de novos fármacos, como agentes hipometilantes e inibidores do BCL2, muitos pacientes, que não seriam candidatos à quimioterapia intensiva, são agora candidatos a esquemas menos intensos e até mesmo transplante alogênico. No sistema público, ainda não há acesso fácil a esse tipo de tratamento. Desse modo, avaliar os fatores associados ao desfecho ruim nesse grupo de pacientes é importante para a definição de melhores estratégias de manejo de tratamento. **Material e métodos:** Trata-se de um estudo retrospectivo, utilizando dados dos internamentos de pacientes na unidade de Hematologia do Hospital Geral de Fortaleza, do período de 03/08/2015 a 19/07/2023. Os dados foram expressos em termos de mediana (intervalo interquartil - IQR). Foram utilizados testes não-paramétricos para avaliação de variáveis não pareadas. Para a avaliação de chance de sobrevida, foi utilizado o método de Kaplan-Meier, bem como o modelo de regressão de Cox. Foram considerados estatisticamente significativos valores de p-valor < 0,05. Para valores de p-valor entre 0,05-0,1, considerar-se-á tendência de associação significativa. **Resultados:** No período avaliado, foram compilados dados de 48 pacientes com LMA, dos quais 25% tinham mais de 60 anos. Na análise comparativa entre pacientes com mais de 60 anos e menos de 60 anos, houve diferença significativa entre D14 positivo (maior nos pacientes com mais de 60 anos; p-valor: 0,002); houve tendência de taxa de remissão completa após indução ser maior em pacientes com menos de 60 anos (p-valor: 0,072). Na análise através do modelo cumulativo de sobrevida, houve tendência de diferença significativa entre os dois grupos (18,8 meses em pacientes com menos de 60 anos x 5,7 meses em pacientes acima de 60 anos, p-valor: 0,069). Na análise do modelo de regressão de Cox, apenas ter atingido remissão completa na primeira indução (CR1) teve associação significativa, quando, analisada com sexo masculino, ter feito transplante alogênico e D14 positivo (p-valor: 0,02). **Discussão:** O tratamento de pacientes com LMA com idade elevada é um desafio, especialmente quando não se dispõe de novos medicamentos com menores índices de complicações infecciosas durante o tratamento. Na presente avaliação, pacientes com mais de 60 anos tiveram desfecho pior que pacientes com idade inferior.

Conforme estudos atuais, o uso de agentes hipometilantes e inibidores do BCL2 parecem seguros e não inferiores na taxa de resposta do que esquemas clássicos, baseados em antracíclicos e citarabina. **Conclusão:** Apesar de não estatisticamente significativa, a chance de sobrevida global de pacientes com mais de 60 anos tratados com regimes clássicos de indução, a saber agente antracíclico e citarabina, não esteve associada a desfechos favoráveis nesse grupo de idade. Desse modo, é importante que esses pacientes sejam avaliados para novos tratamentos que têm demonstrado melhores desfechos.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.581>

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE PACIENTES COLONIZADOS/INFECTADOS POR BACILOS GRAM-NEGATIVOS DURANTE TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO INTENSIVO PARA LEUCEMIA AGUDA

IL Pontes^a, MS Cidrão^b, JBSC Cidrão^b, GM Oliveira^c, FET Filho^c, DS Oliveira^c, LFA Alves^c, KMC Albuquerque^c, FAC Silva^c, LA Gurgel^c

^a Universidade Estadual do Ceará (UECE), Fortaleza, CE, Brasil

^b Faculdade CHRISTUS, Fortaleza, CE, Brasil

^c Hospital Geral de Fortaleza (HGF), Fortaleza, CE, Brasil

Introdução/Objetivos: Durante a quimioterapia intensiva de pacientes com leucemia aguda é comum a neutropenia e a exposição a diversos antibióticos. Nesse âmbito, tem sido cada vez mais prevalente a presença de patógenos com perfil de resistência desfavorável. O presente estudo busca, desse modo, avaliar o impacto desses patógenos na sobrevida de pacientes com leucemia aguda. **Material e métodos:** Trata-se de um estudo retrospectivo, utilizando dados dos internamentos de pacientes na unidade Hematologia do Hospital Geral de Fortaleza do período de 03/08/2015 a 19/07/2023. Os dados foram expressos em termos de mediana (intervalo interquartil - IQR). Foram utilizados testes não-paramétricos para avaliação de variáveis não pareadas. Para a avaliação de chance de sobrevida foi utilizado o método de Kaplan-Meier, bem como modelo de regressão de Cox. Foram considerados estatisticamente significativos valores de p-valor < 0,05. Para valores de p-valor entre 0,05-0,1, considerar-se-á tendência de associação significativa. Foram avaliados pacientes com diagnóstico de leucemia mieloide aguda, promielocítica e linfoblástica aguda. **Resultados:** No estudo, houve 50 pacientes com colonização/infecção por bactérias Gram-negativas, dos quais 28% eram *Klebsiella* spp. Carbapenem-resistente (KRC), 14% tiveram infecção por Gram-positivos e 22% infecções fúngicas invasivas (IFI). Houve 14% de óbitos antes do D28 no grupo de pacientes estudados. Durante todo o processo de internamento, especialmente em pacientes com LMA nas consolidações ou LLA no protocolo HYPERCVAD, houve em 61,9% dos pacientes complicações infecciosas durante

neutropenia. A mediana de sobrevida em pacientes com leucemia aguda e colonização/infecção por bacilos Gram-negativos (BGN) foi de 6m (1,6-12,8). Não houve diferença da sobrevida entre subtipos de BGN, nem em pacientes com tiveram KRC em amostra de hemocultura ou apenas em SWAB. **Discussão:** A sobrevida de pacientes com infecção por BGN, especialmente resistentes a carbapenems, tem sido alvo de muitos estudos nos últimos anos, em especial pelo advento de novos fármacos de interesse. Infelizmente, a não disponibilidade para uso amplo nos serviços públicos, dificulta o uso direcionado para pacientes com indicação. Desse modo, o manejo dessas infecções em muitos centros é baseado em terapia com polimixinas, carbapenêmicos e aminoglicosídeos, o que expõe o paciente a maiores toxicidades e pior desfecho final, encarecendo o processo de internamento. Ademais, há controvérsias em outros panoramas sobre se considerar paciente com colonização de forma semelhante ao paciente infectado por BGN. Na presente avaliação, pacientes com SWAB positivo para KRC com hemocultura negativa para esse patógeno tiveram a mesma chance de sobrevida que pacientes com KRC em hemocultura, mostrando a necessidade de esses pacientes, quando necessário, serem manejados conforme esquema com cobertura para KRC. **Conclusão:** O manejo de pacientes com colonização/infecção por BGN, especialmente com KRC é um desafio e requer uma equipe capacitada para lidar com os diversos âmbitos do cuidado desse paciente. Nesse contexto, o presente estudo revela que, na amostra avaliada, não houve diferença de chance de sobrevida global em pacientes apenas colonizados ou infectados por KRC. A presença de 61,9% de óbitos associadas à infecção, mesmo em pacientes com apenas SWAB positivo, demonstra o impacto dessa afecção em pacientes neutropênicos.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.582>

QUIMIOTERAPIA DE RESGATE EM PACIENTES COM D14 POSITIVO DE INDUÇÃO DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA: ANÁLISE DE FATORES QUE PODEM INFLUENCIAR NA DE REMISSÃO COMPLETA

IL Pontes^a, MS Cidrão^b, JBSC Cidrão^b, DS Oliveira^c, GM Oliveira^c, FET Filho^c, LFA Alves^c, FAC Silva^c, LA Gurgel^c, KMC Albuquerque^c

^a Universidade Estadual do Ceará (UECE), Fortaleza, CE, Brasil

^b Faculdade CHRISTUS, Fortaleza, CE, Brasil

^c Hospital Geral de Fortaleza (HGF), Fortaleza, CE, Brasil

Introdução/Objetivos: A avaliação de resposta na leucemia mieloide aguda (LMA) classicamente se dá ao final de 3-4 semanas após o início da quimioterapia, por volta do 28º dia. Há muitos estudos que avaliam a quantidade de mieloblastos no 14º dia (D14) com o intuito de determinar a chance de

obtenção da remissão completa na primeira indução (CR1) e, se necessário, resgatar esses pacientes com novo protocolo de resgate. Apesar de dados conflituosos, essa prática ainda é utilizada em muitos centros. O presente estudo busca avaliar as particularidades dessa avaliação em nossos pacientes, bem como identificar variáveis associadas que podem interferir na obtenção da CR1. **Material e métodos:** Trata-se de um estudo retrospectivo, utilizando dados dos internamentos de pacientes na unidade de Hematologia do Hospital Geral de Fortaleza do período de 03/08/2015 a 19/07/2023. Os dados foram expressos em termos de mediana (intervalo interquartil - IQR). Foram utilizados testes não-paramétricos para avaliação de variáveis não pareadas. Para a avaliação de chance de sobrevida foi utilizado o método de Kaplan-Meier, bem como modelo de regressão de Cox. Para a análise de regressão logística, considerar-se-á que o modelo é satisfatório se R^2 (coeficiente de determinação logístico – Nagelkerke) explicar mais de 50% dos eventos ($R^2 > 0,5$). Foram considerados estatisticamente significativos valores de p -valor $< 0,05$. Para valores de p -valor entre 0,05-0,1, considerar-se-á tendência de associação significativa. Foram avaliados pacientes com diagnóstico de LMA que tiveram D14 avaliado durante o período de indução. **Resultados:** Foram avaliados 39 pacientes com diagnóstico de LMA com registro de avaliação de D14 e da resposta ao final do tratamento. Ao analisar, através de modelo de regressão logística multivariada, as variáveis idade > 60 anos, uso de daunorrubicina 90 mg/m² (DNR90), D14 positivo e resgate no D14, houve ajustamento do modelo com R^2 de 0,57. Houve associação significativa estatisticamente favorável com DNR90 (OR = 15,4; p -valor = 0,02) e desfavorável com D14 positivo (OR = 0,02; p -valor = 0,009). Desse modo, podemos dizer que a dose de DNR na indução bem como D14 positivo tiveram capacidade preditora da chance de se obter ou não CR1. **Discussão:** Há dados conflituosos sobre a importância da avaliação do D14 na indução de LMA, e mais ainda se esses pacientes devem ser submetidos ou não a resgate nesse momento. O uso de quimioterapia intensiva de resgate em pacientes em neutropenia parece estar associada a maior chance de complicações infecciosas, especialmente por fungos filamentosos e bacilos Gram-negativos. A avaliação com análise morfológica não parece ter reprodutibilidade com a resposta ao final da indução; outros métodos como a análise histopatológica por biópsia de medula óssea, citometria de fluxo e outros métodos têm ganhado destaque em alguns estudos. Na presente análise, valeu-se da avaliação morfológica, considerando D14 positivo quando acima de 20% de blastos. **Conclusão:** O modelo logístico formado pelas variáveis dependentes idade > 60 anos, uso de DNR90, D14 positivo e resgate no D14 teve ajustamento adequado quando analisado o coeficiente de determinação, apesar de apenas o uso de DNR90 e o D14 positivo apresentarem significância estatística. Desse modo, pode-se dizer que o uso de doses elevadas do agente antracíclico estiveram mais associadas à obtenção de CR1 (OR = 15,4), enquanto D14 positivo esteve associado a menor chance (OR = 0,02).

EXAMES DE ALTO CUSTO E AS DIFICULDADES DE ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO E PROGNÓSTICO PARA GUIAR O TRATAMENTO DE LEUCEMIA AGUDA

LMSD Santos^a, MFLD Santos^b, TMM Oliveira^b, MCFD Santos^b, GRL Feitosa^a, MEM Moreira^a, GBC Junior^a, LBA Santos^b, RDA Soares^a

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

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

Objetivos: A leucemia aguda (LA) é um câncer hematológico que atinge a medula óssea, alterando as células imaturas produzidas por este órgão e resultando em acúmulo de blastos no organismo. A utilização de exames de citogenética e biologia molecular é de fundamental importância para indicar o tratamento mais adequado e auxiliar na estratificação do prognóstico da doença. Este trabalho tem como objetivos quantificar os pacientes com leucemia aguda que realizaram os exames de biologia molecular e citogenética, e analisar as principais dificuldades encontradas para a não realização dos mesmos. **Material e métodos:** Trata-se de um estudo quantitativo, descritivo e analítico, através de entrevista e pesquisa documental, por meio do acesso a registros laboratoriais individuais e prontuários hospitalares. Foram analisadas informações de 92 pacientes diagnosticados com leucemia aguda, de todas as idades, no período de outubro de 2020 a julho de 2023, provenientes de instituições de saúde públicas e privadas do estado do Rio Grande do Norte. **Resultados:** Dentre os 92 pacientes analisados, 77% são atendidos apenas pelo SUS e 23% utilizam planos de saúde privados. Do total de pacientes, 28 realizaram o exame de citogenética, equivalente a 30%, e em relação às análises por biologia molecular (como BCR/ABL, FLT3, NPM1, CEBPA, cKit, TP53 e PML Rara), 17 dos 92 pacientes realizaram algum desses exames, totalizando apenas 18% dos participantes do estudo. **Discussão:** Um grande desafio para que a estratificação de risco dos pacientes com leucemia aguda seja completa e tenha dados para se basear é que, como já visto dentro dos resultados, grande parte dos pacientes analisados não realizaram os exames supracitados. Isso pode ser explicado perante o fato de que o Sistema Unificado de Saúde (SUS) do Rio Grande do Norte não disponibiliza a realização destes exames, e o SUS é o meio mais utilizado pelos pacientes analisados para tratamento da LA. Segundo a portaria GM/MS N°3.721 DE 22 DE DEZEMBRO DE 2020, apenas o exame BCR-ABL por biologia molecular foi incluído nos procedimentos disponibilizados. E com isso, podemos ainda adicionar entre a problemática, a dificuldade que seria de se custear tais exames, frente seu alto custo, demandando muito da renda dos pacientes. **Conclusão:** Consoante resultados obtidos no presente estudo, é possível afirmar que ocorre uma escassez de dados que poderiam estar sendo utilizados para uma ampliação do conhecimento sobre a LA. Além disso, perante uma doença a qual o portador possui baixa sobrevida, muitos ficam sem realizar os devidos exames que poderiam auxiliar seu tratamento e, provavelmente, aumentar a estimativa de vida. Portanto, para uma

melhor estratificação do prognóstico de LA, e visando um melhor acompanhamento dos afetados, os exames de biologia molecular e citogenética se mostram essenciais.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.584>

ANÁLISE DO TEMPO ENTRE DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DO PACIENTE COM LEUCEMIA AGUDA E SEU IMPACTO NO PROGNÓSTICO

MEM Moreira^a, GM Queiroz^a, LMSD Santos^a, MFLD Santos^b, MCFD Santos^b, RDA Soares^a

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

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

Objetivo: Este estudo teve como objetivo analisar a relação entre o intervalo de tempo de início dos sintomas, diagnóstico e início de tratamento dos pacientes com leucemia aguda (LA) e a repercussão nos desfechos clínicos. **Metodologia:** Foram analisados os dados de 62 pacientes, de todas as faixas etárias, diagnosticados com leucemias agudas em instituições públicas e privadas no estado do Rio Grande do Norte, entre outubro de 2020 e julho de 2023. Os dados foram extraídos do banco de dados do projeto de pesquisa intitulado “Análise clínica-epidemiológica dos portadores de doenças hematológicas”. A amostragem foi estratificada de acordo com o tempo compreendido entre o diagnóstico e início de tratamento, da seguinte forma: até 10 dias para início de tratamento; entre 11 e 30 dias; a partir de 31 dias. Já para análise da mortalidade, foram analisados pacientes que com diagnóstico há pelo menos 6 meses, totalizando uma amostra de 56 pacientes. Para esses casos, as informações de intervalo de tempo entre os marcos de diagnóstico e tratamento foram relacionadas com o desfecho clínico. **Resultados:** Foi observado que a média geral de tempo em que os pacientes aguardaram desde a apresentação dos sintomas até o início do tratamento foi de 28,5 dias, sendo o tempo mínimo de 0 dias e o tempo máximo de 370 dias. Já o tempo entre o diagnóstico e tratamento nessa mesma amostra demonstrou que 69,4% aguardaram até 10 dias para início do tratamento, enquanto 16,1% aguardaram entre 11 a 30 dias e 14,5% acima de 31 dias. Dentre os pacientes que aguardam até 10 dias para início do tratamento, a mortalidade foi de 41,9%. Nos que aguardaram de 11 a 30 dias foi de 50% e nos acima de 31 dias, 66,7%. **Discussão:** A LA é uma doença com alta taxa de mortalidade e incidência nas diversas faixas etárias, sendo o 10º tipo de neoplasia mais comum, excluindo os tumores de pele não melanoma. A suspeita clínica desta patologia pode, por vezes, ser ignorada, devido a sintomatologia inespecífica em muitos casos e a falta de acesso a exames importantes para a confirmação da leucemia. Os dados analisados nesse estudo demonstraram que os pacientes aguardam em média quase 1 mês para confirmação diagnóstica. Além disso, foi percebido um aumento na mortalidade em 8,1% nos pacientes com tempo de espera para o tratamento entre 11 e 30 dias e de 16,7% nos que esperaram mais de 30 dias para o início do

tratamento, após, ao menos, seis meses de diagnóstico. Diversos fatores contribuem para que esse tempo se alargue, como a demora para conseguir consultas com especialistas, dificuldade de acesso a exames diagnósticos, demora na liberação da quimioterapia, e dificuldade de deslocamento para pacientes advindos do interior, devido a dependência de transportes cedidos pelo município. **Conclusão:** Dessa maneira, este estudo possibilitou evidenciar que o diagnóstico tardio indica pior desfecho clínico do paciente, em sua maioria levando ao óbito precoce.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.585>

ASSINATURA MOLECULAR INFLAMATÓRIA ESTÁ ASSOCIADA A MÁ RESPOSTA A INIBIDORES DE FLT3 EM PACIENTES COM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA FLT3-ITD

BGS Macedo^a, MA Melo^a, DA Pereira-Martins^b, JA Machad-Neto^c, F Traina^a

^a Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

^b University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, Holanda

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

A European LeukemiaNet (ELN), em 2022, classificou a leucemia mieloide aguda (LMA) FLT3-ITD como risco intermediário independente da razão alélica ou presença concomitante de outras variantes. Os inibidores de FLT3 representam um avanço terapêutico guiado pela caracterização molecular da LMA, no entanto a aquisição de resistência terapêutica é um problema crescente a ser avaliado. Dito isto, objetivamos detectar processos biológicos relacionados à resposta diferencial aos inibidores FLT3. Para tal, 107 pacientes adultos de LMA FLT3-ITD com dados de RNAseq e os dados de resposta para tratamento *ex vivo* com quizartinib (n = 59), midostaurin (n = 64), sorafenib (n = 68), gilteritinib (n = 29) e crenolanib (n = 59) foram obtidos da coorte pública BeatAML 1.0. Os pacientes foram divididos, de acordo com a mediana de resposta *ex vivo*, em bons e maus respondedores. A análise de enriquecimento de conjuntos gênicos (GSEA) foi realizada comparando os grupos de resposta sobre conjuntos gênicos dispostos do banco de dados de assinaturas moleculares do BROAD Institute. Todas as análises foram realizadas utilizando R 4.3.1 e o RStudio. GSEA foi realizado utilizando o pacote *fgsea*, o teste exato de Fisher e o GSEA para amostra única (ssGSEA), foram realizados utilizando funções nativas, e, para representação gráfica, o pacote *ggplot2* foi empregado. Os pacientes foram classificados como alta e baixa assinatura molecular de acordo com o escore de enriquecimento ssGSEA. A GSEA demonstrou que os pacientes LMA FLT3-ITD maus respondedores enriquecem assinaturas moleculares compatíveis com inflamação para todos os inibidores testados. A análise de associação envolvendo ssGSEA e resposta *ex vivo* indicou que os pacientes com altos escores ssGSEA relacionadas a respostas inflamatória e imune eram 89% menos

prováveis a ocuparem o grupo de bons respondedores a quizartinib quando comparados aos pacientes com menores escores. O comportamento também foi observado para os programas moleculares de produção de citocinas inflamatórias e resposta imune inata, nos quais os pacientes eram, respectivamente, 93% e 84% menos prováveis em ocuparem o grupo dos bons respondedores. Isto também foi verdade para a resposta *ex vivo* a sorafenib, cujos pacientes portadores de altos escores associados aos mesmos programas moleculares inflamatórios foram 9 a 12 vezes mais prováveis de ocorrerem no grupo de má resposta. Midostaurin, crenolanib e gilteritinib não apresentaram associação significativa entre seus escores de ssGSEA e seus graus de resposta *ex vivo*. Embora, neste caso, todos os maus respondedores para inibidores de FLT3 enriqueçam programas moleculares relacionados à inflamação, apenas sorafenib e quizartinib exibiram associações do ponto de vista de amostra única. Isto pode ser explicado pela natureza das drogas, visto que ambos sorafenib e quizartinib são inibidores de FLT3 tipo II, logo apresentam particular afinidade a FLT3-ITD e efeitos biológicos potencialmente mais pronunciados, alternativamente à inespecificidade relativa encontrada nos inibidores de FLT3 tipo I como midostaurin, gilteritinib e crenolanib. As assinaturas moleculares inflamatórias estão associadas à resistência a inibidores de FLT3 nos pacientes FLT3-ITD mutados, sugerindo a inflamação como um mecanismo relevante de refratariedade. A inflamação, portanto, é um alvo digno de investigação como uma potencial maneira de remanejar as estratégias terapêuticas envolvendo inibidores específicos.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.586>

REMISSÃO DE SARCOMA MIELOIDE COM TRATAMENTO ISOLADO COM TALIDOMIDA

GM Fernandes^a, RDA Soares^a, IS Medeiros^a, MCFD Santos^b, TMM Oliveira^b, MFLD Santos^b

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

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

Objetivos: A Leucemia Mieloide Aguda (LMA) decorre do acúmulo de blastos na medula óssea, sangue periférico e, ocasionalmente, em outros tecidos. O objetivo do trabalho é descrever um caso de LMA diagnosticado pela presença de sarcoma mieloide (SM), com contagem de blastos na medula inferior a 20%, o qual entrou em remissão com Talidomida. **Material e métodos:** Trata-se de estudo observacional descritivo, na modalidade de relato de caso, utilizando-se revisão do prontuário médico hospitalar. **Resultados:** Paciente feminino, 67 anos, portadora de mielofibrose crônica idiopática com mutação JAK-2 e esplenomegalia há 2 anos. Durante seguimento, apresentou lesão de maxila e mandíbula direitas, com biópsia e estudo imuno-histoquímico concluindo por infiltração neoplásica de mucosa por blastos mieloides, com expressão de mieloperoxidase (MPO) e de ki-67 80%, sendo diagnosticada com SM. No mesmo período, a paciente apresentava piora dos

sintomas constitucionais, sendo prescrito talidomida na dose de 100 mg/dia. Devido ao SM, foi solicitado medicamento judicializado. Após 3 meses, antes do início do tratamento antineoplásico, o mielograma evidenciava 6,5% de blastos, mas houve remissão completa da lesão oral. Ao exame laboratorial: hemoglobina 6,1 g/dL; neutrófilos 8300/mm³; blastos 0%; plaquetas 171.000. Oito meses após diagnóstico do SM, foi iniciado protocolo de indução com azacitidina 75 mg/m² por via subcutânea (SC), associada a venetoclax 400 mg ao dia. No D4 da indução: hemoglobina 6,0 g/dL; leucócitos 7.500/mm³; neutrófilos 2.200/mm³; plaquetas 68.000. Ao final do protocolo de indução: Hemoglobina 4,7 g/dL; VCM 86; neutrófilos 900/mm³; blastos 0%; plaquetas 59.000. Após 01 mês do final da indução, paciente apresentou quadro de neutropenia febril (neutrófilos 420/mm³) e fez uso de granulokine. Passados 28 dias, iniciou novo ciclo de azacitidina, ainda em uso de venetoclax, mas foi interrompido no D2 em razão de neutropenia febril. Manteve uso irregular da medicação devido à baixa tolerância. Citometria de fluxo após o final do 2º ciclo de Venetoclax e azacitidina, evidenciou presença de 2,2% de blastos mieloides com fenótipo anômalo, compatível com doença residual positiva. Paciente seguiu internada por quadro de neutropenia febril, em uso de antibiótico, tendo evoluído com choque séptico refratário no 18º DIH e óbito no 19º DIH por disfunção múltipla de órgãos e parada cardiorrespiratória. **Discussão:** O SM trata-se de uma massa tumoral extramedular com presença de blastos mieloides, que pode, ocasionalmente, ser a primeira manifestação da LMA, independente da contagem de blastos. O caso em questão é peculiar devido à remissão da lesão após início do tratamento com Talidomida. O único artigo indexado disponível utilizando talidomida como parte do esquema terapêutico para LMA demonstrou aumento da taxa de remissão completa, com aumento significativo no efeito curativo em comparação ao grupo controle (p=0,046). A talidomida inibe a angiogênese – um dos mecanismos fisiopatológicos da LMA – ao inibir fator de crescimento vascular (VEGF) e fator de crescimento fibroblástico básico (bFGF), os quais podem ser expressos pelas células leucêmicas. Também é capaz de regular a secreção de citocinas e estimular células T CD8+, além de alterar o microambiente do tumor. **Conclusão:** Os fatores que influenciam na resposta ao tratamento na leucemia aguda são complexos. A talidomida, habitualmente fora do arsenal terapêutico nesses casos, merece mais estudos.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.587>

ABORDAGEM ANTIBACTERIANA EMPÍRICA DO PRIMEIRO EPISÓDIO DE NEUTROPENIA FEBRIL E PERFIL MICROBIOLÓGICO DAS INFECÇÕES DE CORRENTE SANGÜÍNEA EM PACIENTES TRATANDO LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA NO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG

WSV Júnior, ABF Glória, FBC Coutinho, SEBJ Neves, LMB Batista, NM Bernardes, SS Custodio, TV Lourenço, RG Silva, DD Ribeiro

Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFGM), Belo Horizonte, MG, Brasil

Introdução: As infecções estão entre as principais complicações em pacientes onco-hematológicos. A monitorização da epidemiologia local, dos esquemas antibacterianos utilizados e dos desfechos são indispensáveis para guiar as condutas de tratamento. **Objetivos:** Avaliar a terapia antibacteriana empírica utilizada na abordagem do primeiro episódio de neutropenia febril e seus desfechos clínicos, assim como o perfil microbiológico das infecções de corrente sanguínea durante as neutropenias febris. **MÉTODOS:** Estudo observacional, unicêntrico, conduzido no HC UFMG, entre março de 2018 a agosto de 2022. Incluídos pacientes de 18 a 65 anos com diagnóstico de leucemia mieloide aguda (LMA) com intenção de tratamento curativo. **Resultados e discussão:** Foram incluídos 49 pacientes no estudo, sendo a mediana de idade de 52 anos. Foram observados 142 períodos de neutropenia, sendo 137 episódios de neutropenia febril. Dentre as infecções de corrente sanguínea (ICS) durante os períodos de neutropenia, 69,1% eram bactérias gram-negativas (GN), 22,7% bactérias gram-positivas (GP) e 8,2% fungos. Dentre os GN isolados, os patógenos mais comuns foram *Klebsiella* sp (42,1%), *Escherichia coli* (18,4%) e *Pseudomonas* sp (18,4%). O tempo médio geral para positividade de hemoculturas para GN e GP foi em média 12 horas e 9 minutos e 16 horas e 42 minutos, respectivamente. Os esquemas antibacterianos empíricos iniciais foram guiados conforme o ECIL 2011. 66,4 % dos pacientes foram abordados com terapia de escalonamento: cefepime ou piperacilina tazobactam. 33,5 % dos pacientes receberam terapia de descalonamento dos quais 17,5 % com uso de carbapenêmicos e 16% com esquemas para germes multidroga resistentes. 22,6 % receberam vancomicina empírica no primeiro episódio. Os principais motivos para uso de glicopeptídeo foram infecção cutânea (45%) e choque (35%). Foram registrados 18 casos de choque precoce após o início da febre, dos quais 15 com confirmação de ICS. Dentre os isolamentos microbiológicos 14 correspondiam a GN e 01 GP. Quatro pacientes receberam esquema antimicrobiano com cobertura inadequada ao isolamento microbiológico. Dentre tais pacientes 03 apresentavam ICS por GN e evoluíram para choque precoce. Um paciente possuía ICS por GP e não apresentou intercorrências. Uma morte precoce foi registrada em paciente com ICS por GN. Dos 20 pacientes que faleceram ao longo do período do estudo, 45,0% e 60,0% apresentaram crescimento de GN em pelo menos uma hemocultura nos 7 e 30 dias anteriores ao óbito, respectivamente. Percentual menor quando avaliado o crescimento de GP, presentes em apenas 5,0% e 15,0%, respectivamente. Apesar das limitações do presente estudo, os dados encontrados vão de encontro aos vigentes na literatura sugerindo associação entre ICS por GN com choque precoce e mortalidade. As bactérias GN predominam no nosso serviço, representando 69,1% dos patógenos. A cobertura antibacteriana empírica para GP apesar de encontrada em algumas recomendações vêm sendo desencorajada ao longo dos últimos anos. O atraso inicial da cobertura antibacteriana para GP parece não se relacionar com os piores desfechos precoces. **Conclusão:** O uso racional da antibioticoterapia empírica e o melhor entendimento do perfil microbiológico das ICS são fundamentais para o melhor manejo dos pacientes onco-hematológicos. A abordagem antibacteriana inadequada das ICS por GN se relacionam a piores desfechos clínicos precoces e tardios.

MACHINE LEARNING PARA PREDIÇÃO DE ÓBITO EM PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA

MCN Dias ^{a,b}, MCFD Santos ^c,
CFD Nascimento ^d, TA Oliveira ^e, MFLD Santos ^c,
RDA Soares ^c, JKFS Braz ^{a,b}

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

^b Escola Multicampi de Ciências Médicas do Rio Grande do Norte (EMCM), Caicó, RN, Brasil

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

^d Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMS), Salvador, BA, Brasil

^e Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), João Pessoa, PB, Brasil

Introdução/Objetivos: Trata-se por leucemia aguda um grupo de neoplasias que acometem as células imaturas de pelo menos uma das linhagens hematopoéticas da medula óssea, as quais apresentam comportamento agressivo e com alta taxa de mortalidade no Brasil. São doenças extremamente graves de rápida progressão em que o diagnóstico precoce e o tratamento imediato possuem forte influência sobre o caráter de desfecho do paciente. O presente trabalho tem como objetivo testar o desempenho de algoritmos de machine learning na predição de óbito em pacientes com diagnóstico de leucemia. **Material e métodos:** A amostra composta de 98 pacientes diagnosticados com leucemia aguda foi obtida através de um coorte prospectivo realizado no estado do Rio Grande do Norte em instituições de saúde público e privado, no período entre setembro de 2020 a março de 2023. O desfecho de interesse foi a ocorrência de óbito em 1 mês após o diagnóstico de leucemia. Como preditores, foram incluídos dados demográficos, resultados de exames laboratoriais, exposição a fatores de risco, o tipo de leucemia aguda, além do desempenho físico funcional. Os preditores numéricos foram padronizados em termos de escore Z e os categóricos convertidos por meio de one-hot encoding. Foi utilizada validação cruzada com rebalanceamento e otimização por grid search, sendo obtidas as métricas de melhor desempenho e a média das rodadas. Para avaliar a contribuição dos preditores na predição foram analisados os valores de Shapley. **Resultados:** O modelo com melhor desempenho foi o Random Forest, que apresentou área abaixo da curva (AUCROC) de 0,78, acurácia de 0,71, precisão média de 0,14 e recall de 0,17. Nesse algoritmo as variáveis preditoras que mais contribuíram para a predição de óbito foram a realização de quimioterapia ou radioterapia, o tipo de leucemia aguda e os valores das enzimas hepáticas TGO e TGP. **Discussão:** A análise de predição de pacientes com leucemia aguda envolve diversas variáveis clínicas, laboratoriais e moleculares, contudo algumas podem apresentar alta correlação de óbitos dos pacientes. Com algoritmo Random Forest as variáveis laboratoriais de TGO e TGP foram relacionados com uma tendência de óbitos, pois são marcadores inespecíficos de lesões teciduais que podem indicar um comprometimento da performance do paciente. Além disso, pela análise foi detectado que a quimioterapia e

radioterapia estão entre as principais variáveis, já que esses procedimentos estão intrinsecamente ligados a um quadro de imunossupressão, aumentando a vulnerabilidade do indivíduo. Outro fator que tem altamente relacionado ao aumento de óbitos é o tipo de leucemia que o paciente foi diagnosticado. Sabe-se que a leucemia mieloide aguda subtipo M3 ou promielocítica aguda é a que apresenta maior agressividade ao diagnóstico. **Conclusão:** Com isso, temos que o algoritmo Random Forest pode ser um modelo eficaz a ser utilizado para analisar dados laboratoriais e clínicos para ser utilizados como ferramenta de rastreamento de indivíduos com maior risco de óbito, e auxiliando a equipe na implementação de estratégias que otimizem o tratamento do paciente.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.589>

POLARIZAÇÃO DE MACRÓFAGOS PARA O FENÓTIPO M1 UTILIZANDO PLINABULINA E SELUMETINIBE

LHS Pinheiro^{a,b,c}, LAA Simões^{a,b,c},
I Weinhusen^{d,e}, DAP Martins^{d,e}, EM Rego^{a,b,c,d}

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

^b Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP, Brasil

^c Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP, Brasil

^d Centro de Terapia Celular (CTC), Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto (FUNDHERP), Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

^e University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, Holanda

O nicho da medula óssea é o responsável por desempenhar funções cruciais para o funcionamento e regulação da hematopoiese normal. Contudo, doenças como a leucemia mieloide aguda (LMA) remodelam o microambiente medular, induzindo-o a produzir estímulos que contribuem para sua evolução e manutenção. Dentre as células afetadas por essa remodelação, encontram-se os macrófagos, que compõem o nicho da medula óssea e secretam diversas citocinas mediante estímulos do microambiente, podendo ser classificados como macrófagos M1 e macrófagos M2. Resultados anteriores do nosso grupo mostraram que macrófagos M2 estão associados ao pior prognóstico na LMA e o fenótipo M1 pode inibir o efeito pró-leucêmico, representando uma potencial estratégia terapêutica para a LMA. Apesar dos grandes avanços na descoberta e desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento da LMA, alguns subtipos de LMA não respondem bem a essas terapias, e isso pode estar relacionado à quimiorresistência conferida pelo microambiente tumoral. Neste contexto, a repolarização de macrófagos constitui uma das estratégias antitumorais mais avançadas por meio da reprogramação dos macrófagos M2 para o subtipo M1. Estudos anteriores mostraram que o tratamento dos

macrófagos com plinabulina, um inibidor seletivo da polimerização dos microtúbulos, induziu a polarização de macrófagos para o fenótipo M1. Além disso, o uso de selumetinibe, um inibidor da via da MEK/ERK, demonstrou efeitos semelhantes, sendo capaz de repolarizar macrófagos M2 para macrófagos M1. Assim, o objetivo deste trabalho foi investigar a capacidade da plinabulina e do selumetinibe na polarização dos macrófagos para o fenótipo M2, com a finalidade de repolarizar macrófagos com fenótipo M2 para o fenótipo M1 em paciente com LMA. Os macrófagos foram obtidos a partir da separação de células mononucleares de doadores saudáveis, as células obtidas foram tratadas com plinabulina e selumetinibe, e após 48 horas, as células foram avaliadas quanto à expressão dos marcadores imunofenotípicos por citometria de fluxo, avaliando a expressão dos marcadores CD80/CD86 para os macrófagos M1 e CD206/CD163 para os macrófagos M2. Foi realizado também ensaio de fagocitose utilizando células de LMA MV4-11 marcadas com CFSE e os macrófagos tratados com plinabulina e selumetinibe e marcados com CD11b. Por meio da marcação com DAPI, foi observado que o tratamento com ambas drogas não afetou a viabilidade dos macrófagos. O tratamento dos macrófagos com plinabulina nas concentrações de 125 nM, 250 nM e 500 nM aumentou a expressão de CD86, enquanto foi observado uma redução na expressão de CD163 e CD80. O tratamento com selumetinibe nas concentrações de 250 nM, 500 nM e 1 μ M aumentou na expressão de CD86 e CD80 e diminuiu a expressão de CD206. Quanto à fagocitose, foi observado que tanto a plinabulina como o selumetinibe apresentaram uma tendência ao aumento da fagocitose comparado com os controles. Frente aos resultados obtidos neste estudo, observamos que o tratamento de macrófagos com plinabulina e selumetinibe apresentaram resultados promissores no direcionamento de macrófagos para o fenótipo M1 por meio do aumento na expressão de marcadores imunofenotípicos para o subtipo M1 e redução da expressão de marcadores de macrófagos M2 demonstrando assim seu potencial como suporte terapêutico.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.590>

A ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA DE PACIENTES PORTADORES DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA PROVENIENTES DE UM HOSPITAL PÚBLICO, NA CIDADE DE FORTALEZA, CEARÁ

RB Gadelha^a, BMD Nogueira^a, FMCP Pessoa^a,
AKC Machado^a, IV Barreto^a, RM Ribeiro^b,
GS Lopes^c, MEA Moraes^a, MOM Filho^a,
CA Moreir-Nunes^a

^a Laboratório de Farmacogenética, Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos (NPDM), Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil

^b Departamento de Hematologia, Hospital Geral de Fortaleza (HGF), Fortaleza, CE, Brasil

^c Departamento de Hematologia, Hospital Geral Dr. César Cals (HGCC), Fortaleza, CE, Brasil

Objetivos: A classificação da leucemia mieloide aguda (LMA) é baseada principalmente nas alterações citogenéticas; Sua classificação é necessária para uma estratificação de risco, o que, por sua vez, desempenha um papel relevante no prognóstico e em decisões de tratamento. Este estudo avalia juntamente com dados de cariótipos o desfecho clínico de pacientes portadores de LMA. **Materiais e métodos:** Um estudo prospectivo foi conduzido com a coleta de prontuários de 77 pacientes adultos, oriundos do estado do Ceará, atendidos no Hospital Geral de Fortaleza (HGF) entre Janeiro/2022 e Julho/2023. Todos tiveram seus dados clínicos e de cariótipos analisados e estratificados de acordo com a Organização Mundial de Saúde. A análise ocorreu após autorização obtida via Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Para análise estatística foi aplicado o teste de sobrevida de Kaplan-Meier aceitando o nível de significância de 95% ($p < 0,05$). **Resultados:** Um total de 77 pacientes diagnosticados com LMA foram incluídos no estudo no período de um ano e sete meses. O estudo englobou pacientes adultos com idade de 17 a 96 anos, apresentando uma média de 50,11 anos de idade. Dentre esses pacientes, 8 (10,39%) estão classificados como risco favorável, 54 (70,12%) como risco intermediário e 15 (19,49%) como risco adverso. Avaliando o total de pacientes, 27 (35,07%) evoluíram ao óbito e 50 (64,93%) permanecem vivos até o fechamento do presente trabalho. Dos pacientes que evoluíram a óbito, 2 (7,4%) são classificados como risco favorável, 17 (62,97%) como risco intermediário e 8 (29,63%) como risco adverso. O teste estatístico de Kaplan-Meier para análise de sobrevida foi aplicado, porém, não foi observado diferença estatística na sobrevida ($p = 0,3316$) dos pacientes de acordo com a classificação de risco. **Discussão:** A proporção de casos em indivíduos acima de 50 anos diagnosticados com LMA foi de 54,5%, o que está de acordo com a incidência esperada para essa faixa etária. A classificação de risco da LMA pode ser dividida em três categorias: favorável, intermediária ou adversa, a depender das alterações citogenéticas presentes. Alterações presentes no cariótipo, podem conferir bom ou mau prognóstico. As alterações citogenéticas recorrentes e seus respectivos prognósticos são as seguintes: favorável: PML::RARA, intermediário/adverso para FLT3 a depender da razão alélica do gene, sendo sua presença relatada em 1 a cada 3 pacientes com LMA. A presença do gene quimérico BCR::ABL embora não seja tão comum na LMA, quando presente, revela-se de caráter adverso. Existem alguns fatores que podem estar associados a um desfecho clínico ruim como, idade superior a 59 anos ou condições médicas coexistentes, assim como fatores específicos da doença que incluem leucocitose, marcadores imunofenotípicos, infiltração medular ou extramedular. Porém a grande problemática ocorre na presença de cariótipos complexos e mutações em subconjuntos de genes associados. **Conclusão:** Os resultados do presente estudo indicam que a taxa de sobrevida dos pacientes pode não estar diretamente associada somente à classificação de risco e além de não parecer ter correlação com o desfecho clínico além do mais a presença de outros fatores pode interferir nesse resultado.

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA COM MASTOCITOSE SISTÊMICA COM MUTAÇÃO NO ÉXON 8 DO GENE KIT EM PACIENTE PEDIÁTRICO

JLC Souza, RM Pontes, FM Furtado, MC Ribeiro, BC Guido, ACS Dias, ACMD Santo-Junior, RA Toscano, R Camargo

Hospital da Criança de Brasília José Alencar (HCB), Brasília, DF, Brasil

Introdução: Neoplasias de células mastocíticas (CM) compõem um grupo heterogêneo de doenças, mas com apresentação clínica semelhante, sendo a histopatologia e biologia molecular (BM) essenciais para diagnóstico diferencial. Na Leucemia Mieloide Aguda (LMA) *core binding fator*, frequentemente CM estão aumentadas, sendo parte dessas leucemias secundária a Mastocitose Sistêmica (MS). Esses achados já foram relatados em adultos, mas é raro em crianças. A mutação D816V está relacionada à LMA e é o principal componente para diferenciá-la da Leucemia Mielomastocítica Aguda (LMMA). O objetivo desse trabalho foi relatar um caso de LMA com MS e com fusão RUNX1-RUNX1T1 mutação no éxon 8 do gene KIT em uma paciente pediátrica. **Metodologia:** Dados clínicos e laboratoriais foram obtidos por prontuário médico. A análise da medula óssea (MO) utilizou: citometria de fluxo para Imunofenotipagem (IFT) e Doença Residual Mínima (DRM), banda G para citogenética, RT-PCR para fusão gênica e sequenciamento Sanger para o gene KIT. **Caso:** Paciente com 6 anos, feminino, procedente da Guiana, admitida em dezembro de 2022 com história de febre e dor abdominal. A mãe é portadora de HIV, fazendo uso de retroviral durante toda a gestação, sem saber referir qual medicamento. Ao exame físico mostrava discretas petéquias em tronco e abdome, exoftalmia à esquerda com hiperemia e edema de partes moles. Exames laboratoriais mostraram: funções renal e hepática preservadas, sorologia negativa para HIV, mas positivo para CMV, EBV e Parvovírus; foi visto ainda alterações hematológicas (Hb: 5,3 g/dL, HTC: 16,3%, Plaquetas: $16.000/\text{mm}^3$, Leucometria: $38.260/\text{mm}^3$) com 89% de blastos. A IFT da MO mostrou a presença de duas populações de células blásticas de linhagem mieloide: I- 39,1% e II- 28,7%. Além disso, foi observada a presença de 3,73% de CM. A citogenética mostrou 46,XX,der(8)t(8;21)(q22;q22)[12]/ 46,XX,t(8;21)(q22;q22)[2]/46,XX[6] e a BM evidenciou fusão RUNX1-RUNX1T1, e as mutações A) KIT :c.1249_1250insCTTTT p.Ile416_Leu417insProPhe e B) KIT :c.2447A>T p.Asp816Val nos éxons 8 e 17 do gene KIT, respectivamente. A paciente foi diagnosticada com LMA com MS sendo tratada pelo protocolo GELMAI como alto risco. Após o primeiro MAG, a DRM mostrou 22,9% da população I e 0,67% da II, além de 22,6% de CM. A mutação B não estava presente, mas mantinha a A e a fusão RUNX1-RUNX1T1. Já após o ADE, a DRM mostrava ausência de blastos, mas 19,46% de CM e a BM se mantinha igual à avaliação anterior. A presença de CM, sem blastos, e com fusão RUNX1-RUNX1T1 se manteve até a última avaliação (dia 02.06.2023). A mutação A foi detectada até a avaliação pós ADE. A paciente foi encaminhada para transplante de medula óssea, e no momento está aguardando o procedimento. **Discussão:** O caso apresentado mostra um achado raro por se tratar de um

paciente pediátrico. A mutação B foi essencial para diagnosticá-la como uma LMA com MS e não como LMMA. Mesmo após o desaparecimento dos blastos e da mutação B, as CM permanecem, assim como a fusão RUNX1-RUNX1T1. Isto leva a crer que a fusão está presente apenas nas CM, juntamente com a mutação A. Este é o primeiro caso relatado de uma LMA com MS, com mutação no éxon 8 do KIT em um paciente pediátrico. **Conclusão:** A análise de BM foi essencial para o diagnóstico. Maiores estudos são necessários para avaliar se a fusão RUNX1-RUNX1T1 estava presente apenas nas CM.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.592>

DIAGNÓSTICO SIMULTÂNEO DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA E NEOPLASIA PLASMOCITÁRIA: RELATO DE CASO

AS Lima, PR Fonseca, MHFP Silva, AM Carvalho,
ACB Bonfim, RL Pacca, PMM Garibaldi,
MIA Madeira, LL Figueiredo-Pontes

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto (HCFMRP), Universidade de São
Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

Com o avanço no tratamento das neoplasias hematológicas, incluindo o mieloma múltiplo, houve um aumento na incidência de neoplasias mieloides. Porém, o diagnóstico simultâneo de doença plasmocitária e leucemia aguda em pacientes sem qualquer diagnóstico prévio continua sendo um evento raro. A definição da relação temporal e causal entre os eventos e a elucidação da fisiopatologia comum entre eles merecem investigação. Foi realizada análise retrospectiva de prontuário, com consentimento ético. Paciente do sexo feminino, 83 anos, sem doenças hematológicas prévias e sem comorbidades, encaminhada para investigação de anemia e neutropenia com relato de astenia há 1 ano. Alterações laboratoriais foram identificadas 4 meses antes da admissão. O hemograma inicial mostrava Hb 9,9 g/dL; Ht 35%; VCM 85 fL; GB 3000/mL; 200 /mL neutrófilos; 2700/mL linfócitos, 171 x 10³/mL plaquetas. A medula óssea é hiper celular, com 25% de blastos positivos à reação de mieloperoxidase e negativos à esterase. Curiosamente, observou-se contagem elevada de plasmócitos, perfazendo 18% do total de células nucleadas da medula óssea. A imunofenotipagem dos mieloblastos mostrou células imaturas CD45dim, CD117+, CD34+, CD33+, CD13+, HLA-DR+, CD14-, CD11b-, CD7-, CD56-, CD38+, CD19-, CD123dim/+, CD15-, CD133+, CD300e, CD64-. Além disso, havia uma população de plasmócitos clonais CD38++, CD138+, CD56+, CD19-, CD45dim, CD27dim, cIgK+, cIgL-. O cariótipo resultou 46, XX. As pesquisas de BCR::ABL1, CBFB::MYH11, RUNX1::RUNX1T1 e das mutações NPM1, FLT3 -ITD e CEBPA foram negativas. A eletroforese de proteínas mostrou pico monoclonal de 0,42 g/dL na região de beta-1-globulina. A dosagem de IgA estava elevada (1820 mg/dL) e relação kappa/lambda de 2,88 às custas de aumento de kappa. A paciente não apresentava dor óssea e tomografia de corpo inteiro não mostrava lesões líticas. Não foram identificadas disfunção renal ou hipercalcemia. Apesar da anemia ser um dos critérios para diagnóstico de mieloma múltiplo, nesse caso, a

citopenia poderia ser justificada pela leucemia aguda. Logo, na ausência de outras lesões de órgão alvo, a mesma foi diagnosticada com leucemia mieloide aguda com maturação e mieloma múltiplo indolente. Foi iniciado tratamento com citarabina com posterior troca de esquema para azacitidina subcutânea em doses habituais. Atualmente, a paciente está em tratamento há 3 meses, sem intercorrências clínicas, independente de suporte transfusional, ainda sem resolução da neutropenia grave. A co-ocorrência de duas neoplasias hematológicas é uma situação rara, o que dificulta o entendimento da fisiopatologia e levanta dúvidas quanto à existência de relação causal entre as doenças. Metodologias avançadas como o sequenciamento de nova geração podem relevar anormalidades genéticas comuns às doenças ou mutações relacionadas à mielodisplasia que ajudem a explicar o caso. Neste caso, devido à ausência de critérios para tratamento da neoplasia plasmocitária, optou-se por tratamento exclusivo com agente hipometilante. Nesse contexto, há receio quanto à expansão clonal da doença plasmocitária após o tratamento da neoplasia mieloide. Nos casos em que é imperativo o tratamento concomitante para as duas condições, a associação de inibidores de proteassoma com a quimioterapia já foi utilizada. Todos esses fatores tornam importante o relato desses pacientes, que apesar de raros, são desafiadores tanto no diagnóstico quanto na decisão terapêutica.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.593>

DIAGNÓSTICO PRECOCE DE CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS DE CANAL ANAL EM PACIENTE PÓS-TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA

AMF Andrade^{a,b,c}, GA Moreira^{a,b,c},
G Steffenello^{a,b,c}, EA Beteille^{a,b,c},
AOM Wagner^{a,b,c}, JADM Gonzaga^{a,b,c},
MR Oliveira^{a,b,c}, BV Dias^{a,b,c},
LMM Figueiredo^{a,b,c}, GB Justino^{a,b,c}

^a Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC),
Florianópolis, SC, Brasil

^b Hospital Universitário Polydoro Ernani de São
Thiago, Universidade Federal de Santa Catarina
(UFSC), Florianópolis, SC, Brasil

^c Departamento de Hematologia

Introdução: O transplante de medula óssea (TMO) representa uma opção no tratamento de neoplasias hematológicas e distúrbios hematopoiéticos. Embora o TMO possa proporcionar uma sobrevida a longo prazo, há um risco aumentado de desenvolvimento de câncer secundário de 2-6% em 10 anos após TMO. Diante deste cenário, relatamos o diagnóstico de carcinoma de células escamosas de canal anal, em paciente com LMA pós transplante alogênico de medula óssea. **Relato de caso:** Mulher, 45 anos, diagnóstico de LMA secundária a mielodisplasia em outubro de 2022, submetida a indução com esquema 7+3, sendo refratária e reinduzida com CLAG-M seguido de TMO alogênico aparentado, condicionamento realizado com Fludarabina + Bussulfano em abril de 2023. Em avaliações pré transplante a paciente não apresentava

queixas ou alterações em região anal. No D42 pós allogênico, iniciou com hematoquezia de grande monta, sendo realizado toque retal e anuscopia, identificando a presença de lesão endurecida, não redutível, sem sangramento ativo, dolorosa ao toque, aspecto verrucoso e pequenas fissuras em sua superfície; na tomografia de abdome confirmou-se formação nodular na borda anal à direita, medindo cerca de 3,5 x 3,4 cm, associada à linfonodomegalia em cadeia ilíaca esquerda, com morfologia irregular e calcificações de perimeio, medindo 2,6 x 2,3 x 2,0 cm. O anatomopatológico da lesão demonstrou lesão infiltrativa de canal anal, compatível com carcinoma de células escamosas. Paciente encaminhada a serviço de oncologia para seguimento e tratamento. **Discussão:** As complicações após o TMO, incluem doenças malignas, uma vez que os pacientes têm maior sobrevida livre da doença primária. Tumores sólidos têm se destacado como complicação maligna do TMO, surgindo vários anos após o procedimento, com uma média de cinco a dez anos. O caso da paciente relatada difere das estatísticas e chama atenção por ter ocorrido em um mês após o transplante, deixando dúvida se existia uma lesão indolente não identificada previamente ao transplante ou se a imunossupressão secundária aos esquemas quimioterápicos podem acelerar o processo oncogênico. Estudos têm demonstrado que ao longo do acompanhamento pós-TMO, o risco de desenvolver malignidades hematológicas diminui, enquanto que para tumores sólidos aumenta progressivamente. Existem evidências de que a patogênese é influenciada por múltiplos processos, indicando que o surgimento e disseminação do tumor podem ser resultados de falhas do sistema imunológico em controlar as células neoplásicas, bem como outros fatores relevantes. É amplamente reconhecido que o sistema imunológico desempenha um papel crucial em várias interações entre o tumor e o hospedeiro. Penn I., sustentou que “qualquer forma de imunossupressão, de suficiente duração e intensidade, levará ao desenvolvimento de certas formas de câncer”. **Conclusão:** O TMO, apesar de ser uma estratégia terapêutica de ampla importância na abordagem clínica da leucemia mieloide aguda, aumenta o risco de neoplasias secundárias, devendo, assim, haver um acompanhamento adequado e um alto índice de suspeição diante de lesões características.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.594>

MUCORMICOSE DE RINOFARINGE EM PACIENTE ADULTO COM LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA: UM RELATO DE CASO

F Malagutti, FGL Nunes, GG Rodrigues,
LOVD Reis, MEP Antonioli, JS Almeida,
GE Kobashikawa, SC Fortier, TC Bortolheiro,
ACKVD Nascimento

*Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São
Paulo (ISCMSP), São Paulo, SP, Brasil*

Introdução/Objetivos: A mucormicose, também conhecida como zigomicose, é uma infecção fúngica rara, causada por fungos na ordem dos Mucorales, com alta morbidade e

mortalidade (54%). Representa a terceira lesão fúngica invasiva mais comum em pacientes imunossuprimidos, depois da aspergilose e candidíase, tendo uma incidência de 0.1% em pacientes com neoplasias hematológicas. O relato tem como objetivo destacar a importância do diagnóstico precoce e tratamento combinado com terapia medicamentosa e cirúrgica. **Material e métodos:** As informações foram obtidas por meio de revisão de prontuário e revisão de literatura. **Relato de caso:** Paciente G.A.S, 44 anos, internado na Santa Casa de Misericórdia de São Paulo e diagnosticado com Leucemia Linfoblástica Aguda pré B. Foi iniciado protocolo Gmall2003, evoluindo com neutropenia febril, coriza e episódio autolimitado de epistaxe, 19 dias após do início da quimioterapia. Realizou TC de seios da face e tórax, sendo evidenciado sinal de sinusopatia. Em avaliação pela equipe de otorrinolaringologia, realizado nasofibroscopia em que foi observada lesão heterogênea escurecida-esverdeada com pontos acinzentados em cabeça de corneto médio esquerdo e lesão esverdeada puntiforme em cabeça do corneto médio direito, compatível com lesão fúngica invasiva sugestiva de mucormicose. Iniciado de forma precoce terapia medicamentosa com anfotericina B desoxicolato 50 mg/dia e indicado cirurgia de urgência para desbridamento das lesões e coletado material para biópsia que mostrou presença de hifas não septadas com ramificações em ângulo reto, compatível com mucormicose. Fez uso de anfotericina B desoxicolato por 22 dias, até disponibilidade da anfotericina lipossomal, sendo administrada por 30 dias na dose de 5 mg/kg/dia. Evoluiu com melhora da neutropenia febril e pós-operatório sem intercorrências. Seguiu com a quimioterapia de indução II do protocolo com atraso de 9 dias, sem recorrência do foco infeccioso. Paciente recebeu alta com itraconazol 200 mg/dia como tratamento de manutenção, por indisponibilidade de posaconazol no serviço público. Após alta já realizou mais 2 ciclos de consolidação sem complicações infecciosas. **Discussão:** Por tratar-se de uma infecção rapidamente progressiva e altamente fatal, a mucormicose deve ser suspeitada em pacientes imunossuprimidos com neutropenia febril e sintomas nasais e prontamente iniciado tratamento. Embora não haja consenso, a maioria dos estudos recomenda anfotericina B lipossomal em altas doses como primeira linha de tratamento associado à intervenção cirúrgica precoce quando possível, podendo apresentar taxa de sobrevivência 62%. **Conclusão:** O caso apresentado reforça a importância do diagnóstico precoce e início imediato do tratamento com terapia antifúngica e cirúrgica resultando em desfechos favoráveis.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.595>

LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA COM RECIDIVA EXTRAMEDULAR EM CONDUTOS AUDITIVOS: UM RELATO DE CASO

SS Custodio, TV Lourenço, TG Teixeira,
RG Silva, WSV Júnior, NM Bernardes,
SEBJ Neves, LMB Batista, YAV Vivas, ABF Glória

*Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo
Horizonte, MG, Brasil*

Introdução: A leucemia promielocítica aguda (LPA) é um sub-tipo de leucemia mieloide aguda (LMA), que apresenta quadro clínico, prognóstico e tratamento distintos, associados a anormalidades citogenéticas específicas: a translocação dos cromossomos 15 e 17 t(15;17)(q22;q12) e variantes. Apresenta taxa de sobrevida global (SG) que pode chegar a 94%. Entretanto, recidivas extramedulares podem ocorrer em 3 a 5% dos casos. **Objetivo:** Relatar um caso de recidiva extramedular (EM) de LPA em condutos auditivos externos. **Relato de caso:** MS, feminino, 19 anos, diagnosticada, em dezembro de 2021, com LPA de alto risco (31720 leucócitos na admissão), cariótipo 46, XX, PML-RAR α isoforma curta (bcr3). Realizado tratamento com protocolo baseado em ácido all-trans-retinóico (ATRA) e antraciclina. Obteve remissão molecular após terceiro ciclo da consolidação. Em fevereiro de 2023, após 7 meses da primeira remissão, a paciente reportou queixa de otalgia e otorreia bilateralmente. Em tomografia de ouvido externo, foi identificado material ocupando os condutos auditivos bilateralmente, que foram biopsiados. Os resultados de hematoxilina-eosina e imunohistoquímica comprovaram tratar-se de infiltração por leucemia mieloide. Após investigação medular com mielograma, cariótipo e biologia molecular, além de punção líquórica e tomografias para descartar outros sítios de infiltração, diagnosticou-se recaída precoce EM isolada. Optou-se por terapia de salvamento com mitoxantrone, citarabina e ATRA. A 2ª remissão foi definida pela manutenção de ausência de doença na medula óssea com doença residual mensurável negativa, por controle radiológico e avaliação local pela otorrinolaringologia, devido à indisponibilidade de PET-TC. Havia, em discussão, proposta de consolidação com transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) autólogo e radioterapia local. Entretanto, por razões individuais da paciente, houve perda de seguimento. **Discussão:** A SG e a sobrevida livre de progressão, nas LPAs de alto risco, podem chegar a 82% e 79%, respectivamente. Contudo, recidivas EM contríbuiem para piores desfechos. Majoritariamente estas são diagnosticadas associadas à recaída medular. No entanto, recidivas EMs isoladas ocorrem e são prenunciadoras de recaídas sistêmicas, justificando abordagem intensiva. Além da leucocitose maior que 10.000 ao diagnóstico, outros fatores de risco têm sido associados ao aumento de chance de recaídas, como a expressão de CD56 e da isoforma bcr3 do PML-RAR α , bem como o cariótipo complexo. A presença de alterações citogenéticas adicionais, por sua vez, não parece conferir pior prognóstico. Embora recaídas isoladas de LPA no conduto auditivo tenham sido relatadas anteriormente, essa apresentação é extremamente incomum. Assim, é importante aumentar o grau de suspeição em pacientes com doença em remissão que trazem queixas relacionadas. Neste caso, a escolha pelo esquema de indução baseou-se na indisponibilidade de trióxido de arsênio no sistema público de saúde. A melhor estratégia de consolidação após segunda remissão ainda carece de consenso em literatura. **Conclusão:** A recidiva EM isolada na leucemia promielocítica aguda (LPA) pode representar desafio diagnóstico e requer elevada suspeição clínica durante o seguimento. Ter conhecimento dos possíveis fatores de risco descritos na literatura associados a maiores chances de recaída pode auxiliar na condução desses casos.

SARCOMA MIELOIDE DIAGNOSTICADO ATRAVÉS DE BIÓPSIA DE ENDOMÉTRIO: UM RELATO DE CASO

RS Kojima, LFBH Junior, BFC Galvão, ACLD Nascimento, AL Oliveira, FGB Chaves, AID Ennes, TS Datoguia, N Hamerschlag

Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: O sarcoma mieloide (SM) é uma doença rara, que consiste na proliferação extramedular de células mieloides imaturas. Pode se apresentar como uma doença isolada, ou, mais frequentemente, em pacientes com história de Leucemia Mieloide Aguda, neoplasia mieloproliferativa (NMP), síndrome mielodisplásica (SMD), NMP/SMD ou leucemia mieloide crônica em crise blástica. Pode manifestar-se em qualquer parte do corpo, sendo os sítios mais frequentes linfonodos, tecidos moles, testículos e pele. O diagnóstico de SM pode ser desafiador do ponto de vista clínico e anátomo-patológico. A seguir, relatamos um caso de sarcoma mieloide com apresentação em endométrio e apêndice cecal. **Relato de caso:** Paciente feminina, 40 anos, com histórico de carcinoma papilífero de tireoide em 2015 (tratado com tireoidectomia e iodoterapia), iniciou investigação de dor abdominal há 6 meses, sem sintomas constitucionais. Realizou ultrassonografia transvaginal evidenciando útero com dimensões aumentadas e textura miometrial difusamente heterogênea, complementada investigação com ressonância magnética de pelve e PET-CT que demonstraram lesão infiltrativa homogênea acometendo corpo, fundo e colo uterino, peritônio, serosa do reto e do fórnice vaginal posterior, ovários e apêndice cecal, múltiplas linfonodomegalias supraclaviculares e abdominais com aumento de atividade metabólica em PET. As biópsias das lesões endometriais, apêndice cecal, linfonodo supraclavicular esquerdo e peritoneal foram compatíveis com sarcoma mieloide. Complementada investigação com avaliação medular, sendo identificado no mielograma 3,2% de blastos mieloides, imunofenotipagem com 2,2% de células de população mieloide imatura e anômala e painel mieloide com presença de mutações em FLT3-ITD, NPM1 e IDH1. Iniciado protocolo de indução com Mitoxantrone-FLAG com Venetoclax com avaliação de resposta pós tratamento com PET-CT que evidenciou regressão das lesões infiltrativas e linfonodomegalias e sem captações. Após a realização do PET a paciente foi submetida a consolidação 1 no mesmo protocolo e, atualmente, está em uso de inibidor de FLT3 (midostaurin) como ponte até realização de transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas. **Discussão:** A prevalência do SM é descrita em torno de 2 a 8% dos casos de LMA, podendo ser confundida com outras entidades, como linfomas, neoplasias indiferenciadas e hematopoese extramedular. A imunohistoquímica é imprescindível para confirmação diagnóstica. A anormalidade citogenética mais relatada é a translocação t(8;21), sendo a inv(16) também presente em maior frequência. Do ponto de vista molecular, as mutações mais relatadas na literatura são NPM1, KIT, TET2, NRAS, FLT3-ITD e DNMT3A. Os SM primários sem doença intramedular tendem a apresentar piores curvas de sobrevida, já a nossa paciente apresenta infiltração medular e conforme descrito na literatura, tem melhor prognóstico quando comparado aqueles que não tem doença na medula. Os regimes quimioterápicos

convencionais para LMA são utilizados nessas populações, já que a terapia localizada não demonstrou evitar progressão para LMA. **Conclusão:** O diagnóstico de sarcoma mielóide pode ser bastante desafiador, exigindo, ao diagnóstico, adequada análise anátomo-patológica. Quanto a estratificação de risco, é fundamental avaliação citogenética e molecular, e o seguimento deve ser realizado com exames de imagem.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.597>

NPM1 GENETIC VARIANTS: THE IMPORTANCE IN THE DIAGNOSIS OF THE ACUTE MYELOID LEUKEMIA

Background: Acute Myeloid Leukemia a severe cancer of the bone marrow (BM), characterized by accumulation of leukemic blasts in the BM and peripheral blood. The development is associated with genetic changes, as the Nucleophosmin gene (NPM1), common among 20-30% of the AML cases, being recognized by World Health Organization as genetic abnormality defining of the AML. The genetic variants detection of NPM1 is crucial for treatment of the disease. **Objective:** To evaluate genetic variants studies of NPM1 in AML patients and importance in the clinical management. **Methods:** This study a narrative review that used the PubMed platform, search performed between 2019 and June of 2023, using key words: “AML”, “NPM1”, “Genetic variants”, “Genetic sequencing”. **Results:** Were identified 30 articles in our search, only 12 related NPM1 genetic variants in AML patients, studies performed with Sanger sequencing and Next-Generation Sequencing, we highlight the need of further studies aiming increase understanding of NPM1 in AML. **Discussion:** The analyzing NPM1 variants in the AML is required to determine the clinical management for patients, due be considered as disease predictive marker. These variants occur major in the 12 exon of the gene, as well may be observed in the 5, 9 and 11 exons. Most studies have reported the A type variant as common (rs587776806, 12 exon), however other related non-A variants as in the 5 exon was associated with high pathologic recurrence in AML progression. **Conclusion:** The identification of NPM1 variants is crucial for group stratification of the AML, however we highlight few studies with nucleotide sequencing for NPM1 gene, moreover underling the importance of mapping variants of the NPM1 gene.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.598>

ESTRATÉGIA ALTERNATIVA PARA AVALIAR O PROGNOSTICO DE PACIENTES COM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA), EM UM SERVIÇO PÚBLICO, USANDO RECURSOS ACESSÍVEIS.

LFE Santana ^a, LBD Santos ^a, LV Oliveira ^a, NA Leite ^a, RML Borges ^a, ET Granado ^b, EP Noronha ^b, MAS Araujo ^a, MBV Lima ^a

^a Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES), Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA, Brasil

^b Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Salvador, BA, Brasil

Introdução: Os sistemas de classificação prognóstica para as Leucemia Mielóide Aguda (LMA), não são replicáveis, na maioria dos serviços públicos do Brasil, devido a dificuldade de acesso a exames citogenéticos e de avaliações moleculares [1,2]. **Objetivos:** Avaliar o prognóstico de pacientes com LMA, utilizando os dados disponíveis de citogenética, mutação para o NPM1 e FLT3, combinados com a pesquisa de doença residual mensurável (DRM), por citometria de fluxo, após quimioterapia. **Metodologia:** Estudo de coorte retrospectivo, realizados em uma instituição pública, no período de Janeiro/2015 á Dezembro/2021. As estatísticas descritivas foram apresentadas como medianas e intervalos para dados contínuos e como números e porcentagens para dados categóricos. **Resultado/Discussão:** Dos 63 pacientes com LMA de novo, submetidos a quimioterapia intensiva, foi possível aplicar a estratificação de risco do European LeukemiaNet-2022 em 30/63 (47,6%), enquanto 33/63 (52,3%) permaneceram sem estratificação de risco. Atingiram resposta completa 46/63 (73%) e nessa amostragem, os dados de DRM estavam disponíveis em 22/46 (47,8%). A frequência e distribuição de DRM positiva entre os grupos de risco, conforme o status da citogenética e o perfil mutacional, foi de 0 favorável, 01 intermediário e 01 alto risco. Enquanto para DRM negativa, foi de 04 favorável, 01 intermediário e 03 alto risco. Foi estratificado 12/33 (36,36%) pacientes anteriormente não estratificados, ao diagnóstico, sendo que 8/12 (66,66%) tiveram DRM negativa e 4/12 (33,33%) tiveram DRM positiva. A taxa de SG para os pacientes com DRM positivo foi de 11,3 meses e para os negativos foi de 28,3 meses, $p = 0,0001$ (Figura 1). Da mesma forma, a SLR em pacientes positivos para DRM foi de 6,2 meses e para os negativos foi de 26,2 meses, $p = 0,003$ (Figura 2). Os resultados apontam que independente de uma estratificação de risco pré-tratamento, baseada em exames moleculares e citogenéticos, a identificação de DRM positiva após terapia, pode sinalizar perfis de doença quimiorresistente e, portanto, associada a desfechos desfavoráveis. Esses dados são corroborados aos dados da literatura que consideram a pesquisa de DRM após terapia, um bom marcador prognóstico de desfecho clínico. **Conclusão:** Explorar e validar a melhor forma de incorporar a DRM, na avaliação prognóstica de pacientes com LMA, pode agregar benefício ao acompanhamento e tratamento desses pacientes em serviços públicos de saúde.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.599>

IMUNOFENOTIPAGEM E ANÁLISE MOLECULAR NO DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA AGUDA DE FENÓTIPO MISTO: RELATO DE CASO

LFBH Junior, RS Kojima, ACLD Nascimento, AID Ennes, JZMD Nascimento, JD Rocha, EC Chapchap, FPS Santos, TS Datoguia, N Hamerschlak

Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A leucemia aguda de fenótipo misto (MPAL) representa 1 a 5% dos casos de leucemia e se refere à uma leucemia com expressão de duas linhagens simultaneamente, sejam elas B, T, ou mieloide. Essa entidade rara tem difícil diagnóstico e por meio desse relato de caso discutiremos o papel da imunofenotipagem e do painel genético como forma de diagnosticar e classificar a doença. **Relato de caso:** Paciente feminina 55 anos, antecedente de neoplasia de mama ressecado há 14 anos, com cansaço há 8 meses, sudorese noturna, epistaxe, sangramento gengival discreto e equimoses há 1 semana. Ao exame físico apresentava múltiplos linfonodos cervicais e lesões maculopapulares disseminados acastanhados. Hemograma da admissão demonstrava hemoglobina 10,1 g/dL, leucócitos 14.960 μ L, presença de blastos 9.399 μ L (67% do total de leucócitos, de porte pequeno/médio e citoplasma basofílico - ausência de bastonetes de Auer) e plaquetas 67.000 μ L. Coagulograma sem alterações. Mielograma hiper celular à custa de 68,4% de células blásticas e basofilia (11,2%); a imunofenotipagem marcava CD45 de fraca expressão (70,2% do total de células), positivo tanto para marcadores de linhagem mieloides (cyMPO, CD13, CD33, CD117) quanto linfóide B (CD19, CD22 e CD79a). O cariótipo mostrava 46,XX,del(12)(p13p12)[20]. O FISH direcionado para alterações comuns na leucemia mieloide aguda (LMA) veio sem alterações, porém o FISH painel leucemia linfóide aguda (LLA) mostrou deleção do gene ETV6 (cromossomo 12p). A análise molecular para pesquisa de mutações evidenciou as mutações do NRAS e ETV6, já o painel linfóide molecular não encontrou anormalidades. Assim, foi confirmado o diagnóstico de leucemia aguda de linhagem ambígua mieloide/B e a paciente iniciou tratamento conforme protocolo Hyper-CVAD. Atualmente aguarda recuperação hematológica para avaliação pós indução e tem programação de consolidação com transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas. **Discussão:** A MPAL é uma entidade rara que por vezes pode ser subdiagnosticada quando não classificada adequadamente. Existem 2 classificações que se baseiam na imunofenotipagem para o diagnóstico da MPAL: critérios do Grupo Europeu de classificação imunofenotípica de leucemia (EGIL) e Organização mundial da saúde (WHO); Em ambas as classificações, necessitamos da expressão de marcadores definidores de mais de 1 linhagem caracterizar a leucemia como de fenótipo misto. De acordo com os critérios da WHO, podemos ainda subdividir em 2 categorias de acordo com o perfil molecular: MPAL com rearranjo do KMT2A e MPAL com t (9;22). Apesar da sobreposição de expressão de marcadores de linhagens diferentes, a literatura demonstra que os pacientes com MPAL se beneficiam com o tratamento utilizando protocolos para LLA e consolidação com transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas para pacientes selecionados. **Conclusão:** O manejo do paciente com MPAL envolve adequada avaliação diagnóstica por meio da imunofenotipagem, subclassificação dependente de análise molecular e tratamento baseado em protocolos para LLA. Diante da raridade da doença, mais estudos são necessários para melhor entendimento da sua biologia e melhor classificação de risco.

SÍNDROME DE LI-FRAUMENI E VARIANTE LI-FRAUMENI-LIKE ATUANDO EM MANIFESTAÇÕES LEUCÊMICAS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

LCC Temoteo, VA Lavor, WLA Costa, JFC Sampaio, JL Vasconcelos, MM Maciel, IGB Rocha, MFT Abreu, GF Sá, ACNR Lima

Universidade Estadual do Ceará (UECE), Fortaleza, CE, Brasil

Objetivo: O presente artigo busca, por meio da revisão de literatura, esclarecer as formas como a Síndrome de Li-Fraumeni e variantes, modulam quadros clínicos leucêmicos. **Materiais e métodos:** Essa revisão valida-se na pesquisa de artigos científicos em bancos de literatura acadêmica, foram selecionadas três bases de dados para a pesquisa bibliográfica: Pubmed, Scielo, Science Direct, todas sob gerenciamento do portal de periódicos da CAPES, acesso via Comunidade Acadêmica Federada (CAFe). A justificativa da seleção se deu pela coerência do eixo temático com o conteúdo indexado na base. Para melhor definição dos termos de busca nas bases selecionadas, foram utilizados descritores definidos pelo DECS, plataforma de Descritores em Ciências da Saúde. **Resultados:** Após análise dos dados compilados da literatura, a revisão desenvolveu-se em questões como: o mecanismo de alteração genética da Síndrome, suas relações com hemopatias malignas e o tratamento médico empregado nesse contexto. **Discussão:** Cada vez mais, estudos e mapeamentos genéticos têm sido aplicados à pesquisas Oncológicas, Cancerológicas e Hematológicas, consolidando, assim, inúmeras correlações da expressão gênica ao surgimento de neoplasias, hiperplasias, displasias e outras alterações no comportamento celular. A Síndrome de Li-Fraumeni, bem como suas variações (Li-Fraumeni-Like) trata de uma mutação do gene TP53, também conhecido como gene supressor de tumor, que desempenha um importante papel na regulação do ciclo celular, no reparo do DNA e na indução da apoptose. Desse modo, essa alteração configura uma relação direta entre o genótipo do paciente (a sequência de DNA) e fenótipo (a interação e efeito do gene com o ambiente), representada em manifestações oncológicas hematopoiéticas especificamente, nesta pesquisa, a leucemia. **Conclusão:** Assim, torna-se compreensível a necessidade do rastreio precoce, bem como acompanhamento e aconselhamento genético em casos da síndrome e variações, já que em sua confirmação há aumento de risco de leucemias, especificamente as de espectro agudo (Leucemia Linfocítica Aguda e Leucemia Mieloide Aguda), visando o progresso do quadro clínico dos pacientes, bem como uma intervenção antecipada.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.601>

CEFALOCROMINA EXIBE ATIVIDADE ANTINEOPLÁSICA E POTENCIALIZA A APOPTOSE INDUZIDA POR VENETOCLAX NA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

MCD Nascimento^a, DA Pereir-Martins^b,
GAS Alcântara^c, KC Lima^a, HP Vicari^c,
MJP Ferreira^c, LV Cost-Lotufo^c, GA Huls^b,
JJ Schuringa^b, JA Machad-Neto^c, EM Rego^a

^a Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP, Brasil

^b Cancer Research Center, University of Groningen, Groningen, Holanda

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

A combinação do inibidor de BCL2 venetoclax (VEN) com agentes hipometilantes (por exemplo, azacitidina, AZA) aumentou significativamente as taxas de remissão completa (RC) e prolongou a sobrevida global de adultos com leucemia mieloide aguda (LMA) que não eram elegíveis para quimioterapia intensiva. No entanto, VEN+AZA não são um tratamento curativo e a resistência a VEN e/ou recidivas são comuns. Portanto, é necessária a busca de novos agentes capazes de superar a resistência do VEN. O presente estudo objetivou analisar o efeito da cefalocromina (CPC), um composto natural obtido do *Comospora vilior*, em células de LMA. Inicialmente, CPC e VEN foram avaliados em monoterapia num painel de linhagens celulares de LMA (n=12). Com 72h de incubação, os valores de concentração inibitória 50% (IC₅₀) para CPC variaram de 0,45 a >20 μ M entre as linhagens, enquanto os valores para VEN variaram de <0,001 a 17,5 μ M. Para avaliar os efeitos citotóxicos do CPC em células saudáveis, tratamos células mononucleares de sangue periférico humano de 4 doadores saudáveis, e os valores de IC₅₀ variaram de 3,7 a 8,8 μ M, o que indica a existência de uma janela terapêutica. Para avaliar os efeitos da combinação de CPC + VEN na LMA, realizamos experimentos em modelos escolhidos com base em sua sensibilidade ao VEN (células Kasumi-1 e U937 como parcialmente resistentes e OCI-AML3 exibindo maior resistência VEN). Os efeitos combinados em todos os modelos de LMA revelaram maior efeito anti-leucêmico do VEN quando combinado ao CPC. Em seguida, avaliamos quais mecanismos moleculares estariam subjacentes a esse sinergismo. Células de LMA tratadas com CPC apresentaram aumento da população sub-G1 (células apoptóticas) de maneira dose-dependente, o que foi ainda corroborado pelo aumento dos níveis de Anexina-V nas células tratadas. Os efeitos do CPC na indução da apoptose foram mais evidentes nas células Kasumi-1 quando comparadas com as células U937 e OCI-AML3. Nas células OCI-AML3 (que exibem a maior expressão de MCL1), a combinação de baixas concentrações de VEN (1 μ M) e CPC (1,8 μ M) mostrou uma indução de apoptose em 95% das células. Da mesma forma, a combinação CPC + VEN resultou em níveis mais elevados de indução de apoptose em células U937 e Kasumi-1 (portadora da mutação em TP53 R248Q). A análise metabólica das células tratadas com CPC revelou danos mitocondriais associados à redução da massa mitocondrial. A análise proteômica mostrou aumento dos níveis de clivagem de PARP1 (apoptose) e

γ H2AX (dano ao DNA) após o tratamento com CPC em todos os modelos avaliados, enquanto MCL1 foi reduzido em células Kasumi-1. Além disso, os níveis de SQSTM1/p62 foram reduzidos nas células U937 e Kasumi-1, sugerindo indução de autofagia pelo CPC. Finalmente, esses achados foram confirmados em uma coorte de amostras de LMA tratadas *ex vivo* (n = 10) tratadas com CPC e VEN isoladamente ou em combinação. Em resumo, o tratamento com CPC foi capaz de diminuir a viabilidade celular e a sobrevivência das células de LMA, enquanto poupa as contrapartes saudáveis. O tratamento com CPC causou lesão à integridade mitocondrial, dano ao DNA e diminuiu a expressão de proteínas relacionadas à resistência de VEN em LMA, possivelmente explicando os efeitos sinérgicos observados entre VEN e CPC.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.602>

LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA COM DELEÇÃO DO 7P: UM RELATO DE CASO

IO Corrêa^{a,b}, LZ Munhoz^{a,b}, HP Filik^{a,b},
MSR Oliveira^{a,b}, ER Passos^a, CG Ferreira^b,
EMA Mattos^b, DB Lamaison^b, TEV Costa^b,
LM Fogliatto^{a,b}

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

^b Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil

Objetivo: Relato de caso tem como objetivo relatar paciente com leucemia promielocítica aguda e deleção do 7p, alteração associado a mielodisplasia. **Relato de caso:** Paciente feminina, 67 anos, portadora de carcinoma urotelial de bexiga diagnosticado em setembro de 2020, foi incluída no protocolo de pesquisa NIAGARA TRIAL, sendo randomizada no braço em estudo com durvalumabe associado a quimioterapia neoadjuvante com gencitabina e cisplatina. Realizado ressecção cirúrgica completa de tumor e prosseguido com durvalumabe de manutenção até novembro de 2021. No entanto, em janeiro de 2023, paciente evoluiu com quadro de hematomas espontâneos em membros superiores e hemograma com pancitopenia com hemoglobina de 9,6 leucócitos de 910 e plaquetas de 28.000. Realizada medula óssea, sendo visualizado em medulograma 83% de blastos médios, com citoplasma intensamente granulares e núcleo clivado. Cariótipo com a translocação 15;17 e deleção do 7. Iniciado protocolo IC APL 2006 em janeiro de 2023, desde a indução paciente já apresentava resposta morfológica e molecular, com doença residual mínima negativa. Em junho de 2023 paciente terminou a terceira consolidação e em reavaliação medular apresentou cariótipo normal, no momento realizando manutenção. **Discussão:** A exposição prévia a drogas citotóxicas com alvo no DNA celular é fator bem conhecido na oncogênese de certas doenças, em particular a mielodisplasia e a leucemia mieloide aguda. A presença da deleção parcial ou completa do cromossomo 5 ou 7 é um achado relativamente específico em pacientes que foram expostos a agentes alquilantes, como a cisplatina. Em relação a leucemia promielocítica aguda, os medicamentos com maior risco são os da classe de inibidores da

topoisomerase II, como a mitoxantrona, doxorubicina e etoposídeo, pela sua capacidade peculiar em clivar os genes PML e RARA, causando a sua translocação. **Conclusão:** A paciente em questão apresentava alterações citogenéticas clássicas da LPA além de alteração provavelmente relacionada à esquema de quimioterapia anterior. Mesmo assim, não é possível inferir que tal doença é originária de uma síndrome mielodisplásica prévia ao quadro. Além disso, após tratamento, paciente apresentou cariótipo normal, sem alterações identificadas previamente.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.603>

INFILTRAÇÃO CUTÂNEA EM PACIENTE COM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA: RELATO DE CASO

LJV Rodrigues^a, SE Oliveira^a, EGRA Câmara^a, CSSD Paiva^a, GC Vieira^a, RLMB Lima^a, LD Trindade^a, FAD Pinto^a, RBC Fagundes^{a,b}, MD Leão^{a,c,d}

^a Universidade Potiguar (UnP), Natal, RN, Brasil

^b Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (ISCMSp), São Paulo, SP, Brasil

^c Hospital do Coração de Natal, Natal, RN, Brasil

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

Introdução: A Leucemia Mieloide Aguda (LMA) é uma doença caracterizada pela proliferação de células precursoras mieloides que, apesar de estacionarem o desenvolvimento, continuam exercendo seu potencial de replicação livremente. Assim, ocorre seu acúmulo na medula óssea e eventualmente infiltração no sangue periférico e em outros tecidos extramedulares (2%-10% dos casos de leucemia). Entre os acometimentos extramedulares, há a infiltração cutânea - uma manifestação rara e indicativa de prognóstico avançado da leucemia. **Objetivo:** Relatar caso de infiltração cutânea secundária à Leucemia Mieloide Aguda Subtipo M5. **Relato de caso:** Paciente de sexo feminino, 54 anos, admitida em ambiente hospitalar para realização do primeiro ciclo de quimioterapia (QT) referente ao tratamento de LMA M5 com daunorubicina e arabinosídeo-C. Apesar da redução do número de leucócitos (de 41.660/mm³ para 3.000/mm³ após três dias da infusão) – demonstrando o efeito da terapia sobre a proliferação clonal e o acúmulo de células –, evoluiu com insuficiência respiratória aguda, associada ao surgimento de nódulos e escaras dolorosas distribuídos difusamente pelo corpo e progressão para óbito no 3º dia após o início do tratamento quimioterápico. **Discussão:** As manifestações cutâneas em pacientes com leucemia aguda incluem um espectro que varia desde dermatoses pela doença, infecções secundárias, efeitos relacionados às drogas usadas no tratamento e infiltração leucêmica. Nesse contexto, a avaliação clínica e dermatológica detalhada, com identificação dos casos sugestivos de infiltração blástica extramedular cutâneo-mucosa é determinante para o manejo e seguimento desses pacientes. Isso porque elas podem apresentar diferentes morfologias, tornando-as assim de difícil

diferenciação clínica e histopatológica das lesões cutâneas não específicas, as quais tendem a ocorrer mais frequentemente. Após a suspeita, o diagnóstico do tipo de infiltração deve ser confirmado com realização de exame histopatológico e imunohistoquímico para melhor distinção entre elas. Isto pois a célula neoplásica na pele é menos suscetível à ação dos quimioterápicos, associando a leucemia com infiltração secundária a um pior prognóstico e maior recorrência. **Conclusão:** A suspeita clínica e o diagnóstico oportuno do acometimento cutâneo secundário na LMA são etapas essenciais no seu manejo adequado e constituem um desafio da especialidade, tendo em vista o cenário de pior prognóstico. Para tanto, cabe destacar a necessidade e a relevância de proceder estudo anatomopatológico e imunohistoquímico em casos pertinentes após julgamento clínico adequado, no intuito de obter confirmação diagnóstica e assegurar intervenção segura e precoce.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.604>

ANÁLISE DE SOBREVIDA DE PACIENTES ADULTOS PORTADORES DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA PROVENIENTES DE UM HOSPITAL EM FORTALEZA

BMD Nogueira^a, FMCP Pessoa^a, IV Barreto^a, RM Ribeiro^b, KMC Albuquerque^b, DS Oliveira^{a,b}, GS Lopes^c, MEA Moraes^a, MOM Filho^a, CA Moreira-Nunes^a

^a Laboratório de Farmacogenética, Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos (NPDM), Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil

^b Departamento de Hematologia, Hospital Geral de Fortaleza (HGF), Fortaleza, CE, Brasil

^c Departamento de Hematologia, Hospital Geral Dr. César Cals (HGCC), Fortaleza, CE, Brasil

Objetivo: A Organização Mundial da Saúde (OMS) estabeleceu em 2022 diretrizes para a estratificação de risco de pacientes adultos portadores de Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) de acordo com aspectos clínicos, imunofenotípicos, citogenéticos e moleculares. Este estudo buscou avaliar a estratificação de risco juntamente com o desfecho clínico de pacientes portadores de LLA. **Metodologia:** Mediante aprovação do comitê de ética da Universidade Federal do Ceará (UFC) (Nº 4.798.575), foi conduzido um estudo prospectivo com a análise de prontuários de um grupo de 40 pacientes adultos, originários do estado do Ceará, que foram atendidos no Hospital Geral de Fortaleza (HGF) durante o período compreendido entre Julho de 2021 e Maio de 2023. Todos esses pacientes tiveram seus prontuários e cariótipos analisados, e posteriormente foram estratificados com base nos critérios estabelecidos pela OMS. A análise dos dados foi empregada após a obtenção de consentimento informado através da utilização de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Para análise estatística, foi utilizado o teste de sobrevida de Kaplan-Meier, adotando um nível de

significância de 95% ($p < 0,05$). **Resultados:** No decorrer do período do estudo, um total de 40 pacientes diagnosticados com LLA foram incluídos no presente estudo, dos quais 35 (87,5%) correspondiam ao tipo B e 5 (12,5%) ao tipo T. Os pacientes apresentam idades que variam entre 18 e 90 anos, com uma média etária de 42 anos. A faixa etária de 20-39 anos apresentou o maior número de casos diagnosticados. Do total de pacientes, 17 (42,5%) foram categorizados apresentando risco padrão, enquanto 23 (57,5%) foram classificados como risco adverso. Avaliando o total de pacientes, 11 (27,5%) evoluíram ao óbito e 29 (72,5%) permanecem vivos até a conclusão do presente trabalho. Dos pacientes que evoluíram a óbito, 3 (27,28%) são classificados como risco padrão e 8 (72,72%) como risco adverso. O teste estatístico de Kaplan-Meier foi aplicado com o intuito de avaliar a sobrevida entre os grupos de pacientes estratificados de acordo com a classificação de risco e sua evolução ao óbito, porém não revelou uma correlação estatisticamente significativa ($p = 0,2706$). **Discussão:** Em relação a incidência de LLA, os resultados observados neste estudo diferem dos achados comuns. A prevalência de casos da doença costuma ser maior em pacientes do sexo masculino com idades ≥ 50 anos, porém na população estudada, a frequência de casos de LLA foi maior em pacientes do sexo masculino com idades entre 20-39 anos. A LLA em adultos costuma, de fato, apresentar-se de forma mais agressiva, conferindo piores prognósticos para os pacientes afetados. Além disso, trata-se de uma doença caracterizada por grande instabilidade genômica e, consequentemente, cariótipos bem alterados, o que justifica a classificação da maioria dos pacientes no grupo de risco adverso. **Conclusão:** Os resultados do presente estudo indicam que a taxa de sobrevida dos pacientes pode não estar diretamente associada somente à estratificação de risco, além de não parecer ter correlação com o desfecho clínico. A presença de outros fatores pode interferir nesse resultado.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.605>

NEUROTOXICIDADE RELACIONADA AO USO DE BLINATUMOMABE: UM ESTUDO DESCRITIVO DE RELATO DE CASO

EV Pinto, IK Costa, OUM Pereira, TS Silva, KK Lima, DR Leal, J Simon

Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS, Brasil

Introdução: Blinatumomabe é um anticorpo monoclonal bispecífico para o tratamento da leucemia linfoblástica aguda (LLA), que tem como alvo o CD19+ do linfócito B e o CD3+ no linfócito T. Esse medicamento tem demonstrado eficácia significativa na indução da remissão completa em pacientes refratários ou em recaída. Contudo, a literatura destaca a ocorrência de reações adversas, incluindo eventos neurológicos, que podem comprometer a qualidade de vida e o sucesso terapêutico. **Objetivo:** Relato de caso de neurotoxicidade (NT) associada ao uso de Blinatumomabe em um

indivíduo diagnosticado com LLA. **Método:** as informações foram obtidas por meio de revisão do prontuário, diagnósticos aos quais o paciente foi submetido e revisão da literatura. Dados demográficos, histórico médico, evolução do tratamento e reações neurológicas foram registrados ao longo do período de observação. **Resultados:** Paciente do sexo masculino, 50 anos, diagnosticado prévio de hipertensão, diabetes mellitus tipo II, dislipidemia, hiperplasia de próstata, obesidade, ototoxicidade com LLA B comum, Philadelphia negativo, cariótipo in situ complexo, CD19 positivo. Realizou tratamento com protocolo HiperCvad, e recaída após. Foi indicado DaunoFlag, onde demonstrou refratariedade. Como terapia alternativa foi instituído reindução com St. Judes, onde apresentou remissão no início do tratamento e posterior recaída precoce. Após discussão, foi proposto tratamento com 3 ciclos de Blinatumomabe. Durante o tratamento, o paciente apresentou sintomas psíquicos e somáticos, incluindo cefaleia persistente, perturbações da consciência, confusão, desorientação e tremores. A investigação clínica e os exames complementares revelaram alterações no sistema nervoso central. Essas reações neurológicas foram relacionadas a NT do Blinatumomabe, uma reação adversa já descrita, sendo optado por manter a infusão com o monitoramento contínuo do enfermeiro para novos sinais e sintomas neurotóxicos. **Discussão:** A NT é uma preocupação emergente no tratamento com Blinatumomabe, provavelmente decorrente da ativação imune e da liberação de citocinas. Essas reações podem variar desde sintomas leves até graves complicações que ameacem a vida, necessitando de intervenção imediata. O presente caso reforça a importância do monitoramento rigoroso de pacientes sob tratamento com Blinatumomabe, visando a detecção precoce e o gerenciamento eficaz de reações adversas neurológicas. **Conclusão:** A NT relacionada ao uso de Blinatumomabe representa um desafio clínico na terapia da LLA. Este relato de caso destaca a importância da vigilância clínica cuidadosa realizada pelo enfermeiro para identificação precoce de reações neurológicas adversas graves. O entendimento aprofundado dessas complicações é fundamental para a otimização do tratamento, garantindo uma abordagem terapêutica eficaz e minimizando os riscos associados ao uso de Blinatumomabe em pacientes com LLA.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.606>

DESAFIOS E LIMITAÇÕES NO MANEJO DA NEOPLASIA DE CÉLULAS DENDRÍTICAS PLASMOCITÓIDES BLÁSTICAS (NCDPB): RELATO DE CASO

JPS Siqueira, D Azuma, TCO Giguek, JR Moraes, AM Pires, TMD Gese, ABM May, LGR Barbosa, M Higashi, ER Mattos

Hospital Amaral Carvalho (HAC), Jaú, SP, Brasil

Introdução/Objetivos: A NCDPB é uma doença rara, com comportamento agressivo e prognóstico sombrio, perfazendo menos de 0,5% de todas as neoplasias hematológicas. O

trabalho visa expor o relato de caso sobre a mesma, com os desafios e limitações impostas no âmbito da saúde pública brasileira. **Materiais e métodos:** análise de dados de prontuário médico. **Resultados:** Paciente masculino, 39 anos, branco, em fevereiro/2022 com lesão eritematosa em face antero-distal em coxa esquerda e aumento progressivo, com hipótese de cisto sebáceo, efetuando-se exérese e evoluindo com crescimento e aspecto exofítico, como perda de funcionalidade. Realizada ressonância magnética em dezembro/2022, com lesão expansiva de 6,3 x 4,1 x 5,9 cm, sem invasão em planos profundos. Biópsia: infiltração difusa da derme e imunohistoquímica positiva para CD2, CD4, CD56, CD123, Ki67 60%, compatível com NCDPB. PET-CT apresenta SUV 12,8, como Citometria de Fluxo de medula óssea + em 0,2% da celularidade medular. Sorologias negativas. Descartada infiltração em sistema nevoso central. Realizado protocolo de tratamento de LLA - CALGB, com PET-CT pós indução com Deauville 2 e doença residual mínima negativa (resposta completa). Em avaliação para alo-TMO. **Discussão:** A NCDPB possui alta taxa de refratariedade e prognóstico ruim, com sobrevida global de cerca de 1 ano. Morfológicamente, notam-se pseudopodia, nucléolos, microvacúolos e alguns blastos com núcleo excêntrico. Algumas literaturas referem positividade para marcadores mieloides, como CD33 e CD13 (mais comuns), porém é mais frequente notarmos marcadores de origem linfóide B ou T sendo os principais CD4, CD56, CD304 CD303, CD36, CD38, CD45RA, CD123 e HLA – DR e cTCL1. Outros marcadores incomuns como CD6, CD2, CD22 podem estar presentes, e não expressa CD19 e CD20. A maior manifestação é a lesão cutânea, podendo acometer linfonodos, baço, fígado e SNC. Em um estudo retrospectivo o tratamento com protocolos para LMA/LLA resultaram em taxas de resposta completa de 60,2% e duração média de resposta e sobrevida global de 47 e 15-18 meses (versus 7 e 11 meses de CHOP-like), respectivamente. Recentemente, o tratamento com o Tagraxofusp (anti-CD123) tem demonstrado taxa de RC de 54%, e uma mediana de sobrevida global (SG) de 15,8 meses (em estádios clínicos de 1-3, a mediana de SG foi de 25,8 meses, e nos estádios 4, de 11,5 meses). Em um estudo retrospectivo, 34 pacientes foram submetidos a alo-TMO, com incidência cumulativa de recidiva, mortalidade não-relacionada à doença e sobrevida global em 3 anos de 32%, 30% e 33%, respectivamente. Em outro estudo com 17 pacientes, as taxas de SPL e SG em 5 anos foi de 80% para os pacientes em 1ª remissão versus 0% para os pacientes em remissões posteriores, sendo a modalidade que confere sobrevida mais prolongada. O CAR T-cell CD123 ainda está em estudo. **Conclusão:** A NCBPD é uma doença rara e com prognóstico reservado. Nesse caso, optamos por terapia intensiva para LLA (pelas taxas de resposta e não disponibilidade do Tagraxofusp), com proposta de transplante alogênico de células tronco, em função da maior taxa de sobrevida com esta modalidade.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.607>

NECROSE DE MEDULA ÓSSEA SECUNDÁRIA A CRISE BLÁSTICA EM PACIENTE COM LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA: RELATO DE CASO

MC Gomes, PSF Junior, JSL Andrade,
DEG Camargo, LMAD Santos, VAQ Mauad,
DMM Borducchi

Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), Santo
André, SP, Brasil

Objetivo: Relatar uma complicação com alta mortalidade e frequentemente subdiagnosticada na leucemia aguda em um paciente com diagnóstico prévio de leucemia mieloide crônica. **Material e métodos:** Estudo de caráter descritivo. Dados obtidos através de análise de prontuário. **Relato do caso:** Paciente de 60 anos do sexo masculino, com diagnóstico prévio de Leucemia Mieloide crônica, em tratamento com hidroxiureia após falha terapêutica com uso de inibidores de IBTK e interferon. Paciente admitido no pronto socorro devido quadro de dor abdominal, febre e dor óssea, mais proeminente em região de quadril. Realizada tomografia de abdome total, evidenciando hepatoesplenomegalia. Laboratoriais realizados apresentavam: bicitopenia, leucocitose e aumento de blastos em sangue periférico, além de elevação de escórias nitrogenadas, transaminases e DHL. Hb 6,99 plaquetas 19 mil, leucócitos 21.600 com 10.580 neutrófilos, 5.400 blastos (25%) e 4.320 linfócitos típicos. Bilirrubinas totais de 1,44. TGO193 TGP 56 DHL 20.410. Coletado mielograma com análise impossibilitada devido presença de células rotas e degeneradas na amostra. Biópsia de medula óssea evidenciou fibrose medular intensa com extensa necrose. Aventada hipótese de Leucemia Mieloide Crônica em Crise Blástica devido contexto clínico e achados laboratoriais. Na imuno-histoquímica houve marcação de 1% células CD34+. Paciente evoluiu com deteriorização clínica e evolução para óbito seis dias após internação devido choque séptico. **Discussão:** A necrose de medula óssea se caracteriza pelo infarto da medula óssea. É uma entidade rara, aguda e frequentemente fatal. Pode ocorrer como complicação secundária de outras doenças hematológicas, sendo a leucemia linfoblástica aguda a mais comum. É classificada conforme porcentagem de acometimento da amostra em: focal < 20%, moderada 20-50% e extensa quando > 50%. Na histopatologia, são visualizadas depleção de células de gordura e a presença de material amorfo. O aspirado de medula óssea pode ser seco, com necessidade de múltiplas punções para diagnóstico. Nas áreas necróticas pode ocorrer perda de antígenos e há tendência dos anticorpos de aderir de forma inespecífica ao tecido necrótico, motivo pelo qual a imuno-histoquímica pode ser de difícil interpretação e inconclusiva, como a do caso apresentado. A apresentação clínica consiste em dor óssea e febre na maioria dos pacientes, visto ambiente medular repleto de citocinas inflamatórias, e faz diagnóstico diferencial com quadro infeccioso. Laboratorialmente observa-se anemia e trombocitopenia, reação leucoeritroblástica, elevação nos

níveis de fosfatase alcalina, enzimas hepáticas e DHL, denotando área de necrose extensa com doença de alto turnover celular. O prognóstico depende da gravidade da doença de base, mas muitas vezes é fatal e o diagnóstico feito no *post-mortem*. Há evidências que a necrose prolongada pode levar a fibrose medular secundária. **Conclusão:** A necrose de medula óssea é uma complicação rara que deve ser considerada em pacientes com suspeita diagnóstica de doenças hematológicas que se apresentem com dor óssea intensa, febre e anemia. O tratamento consiste em medidas de suporte e tratamento da doença de base, motivo pelo qual é necessário que haja diagnóstico e intervenção precoce. Mesmo com o tratamento, ainda se trata de uma entidade com elevadas taxas de mortalidade.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.608>

NEOPLASIA DENDRÍTICA PLASMOCITÓIDE BLÁSTICA EM PACIENTE PEDIÁTRICO

BL Souza, AM Carvalho, JF Lopes, MG Duarte,
MJS Vasconcelos, MM Dias, WWF Costa,
ACB Bomfim, WGG Fischer, PR Fonseca

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

Objetivo: Relatar uma doença rara em faixa etária atípica. **Materiais e métodos:** Os dados deste trabalho foram obtidos de revisão de prontuário e revisão da literatura. **Relato:** Paciente masculino, 8 anos, apresentou lesão macular violácea em membro inferior direito. Após 4 meses, iniciou com pancitopenia, linfonodomegalia, hepatoesplenomegalia e progressão de lesão cutânea, agora com aspecto tumoral avermelhada de aproximadamente 6 cm, indolor. Realizado biópsia da lesão, porém inconclusiva. No mielograma foi evidenciado 80% células de tamanho intermediário, com cromatina fina, núcleo irregular e citoplasma escasso com morfologia blástica. À citometria de fluxo, as células atípicas foram positivas para CD45dim, CD56, CD4, CD123 e negativas para CD34, cMPO, CD3 e CD19, compatível com neoplasia dendrítica plasmocitoide blástica. Foi iniciado tratamento com esquema quimioterápico para LLA, GBTLI 2009. Após primeira consolidação, avaliação medular com resposta morfológica e recuperação hematológica completa, porém durante todo o tratamento o paciente manteve-se com doença detectável por citometria de fluxo. Ao final da interfase, evoluiu com novas citopenias (anemia, plaquetopenia e neutropenia) associado ao aumento da detecção de células atípicas por imunofenotipagem, apesar de manter resposta morfológica no mielograma. Além disso, a lesão cutânea apresentava poucos sinais de regressão. Objetivando aprofundar a resposta, foi proposto realização de Tagraxofusp (anti-CD123). Paciente, então, realizou dois ciclos da medicação, sem efeitos colaterais maiores. Apresentou apenas hipertermia à infusão, manejada com antitérmicos. Após término do tratamento, foi realizado novo estudo de medula óssea sem detecção de doença mensurável por citometria de fluxo. Paciente apresentou regressão total da lesão cutânea em membro inferior, agora apenas com aspecto cicatricial. Após boa resposta, foi

encaminhado e aguarda realização de TMO alogênico. **Discussão:** A Neoplasia de células blásticas dendríticas plasmocitoides é uma doença rara, clinicamente agressiva classicamente acompanhada de lesão cutânea podendo ou não acometer a medula óssea. A maioria dos pacientes são idosos, mediana de idade 65 anos, sendo ainda mais raro acometimento pediátrico. A célula neoplásica tem origem em precursores mieloides, as células dendríticas plasmocitoides. Clinicamente o acometimento cutâneo se apresenta como placa ou nodulação indolor marrom a violácea, ou lesões disseminadas e mistas. A maioria apresenta acometimento da medula óssea e do sangue periférico, com pancitopenia. À imunofenotipagem as células expressam CD4+, CD43+, CD45RA, CD56+ além de antígenos associados a célula dendrítica plasmocitoide como o CD123 (IL3R), CD303, CD304, TCL1, TCF4. Em geral, não há expressão de antígenos mieloides e linfoides, com exceção do CD7 e CD33 que podem ser expressos. Na biópsia cutânea há infiltrado neoplásico na derme até o subcutâneo, classicamente poupando a epiderme. Não há necrose, angioinvasão ou infiltrado inflamatório. O diagnóstico é feito na suspeita clínica com demonstração por imunofenotipagem da célula neoplásica. O tratamento de indução é feito com uso de drogas alvo anti-CD123 podendo ser usado de forma isolada ou associado à quimioterapia com esquema de LLA ou mesmo ao Venetoclax. TMO alogênico deve ser considerado em pacientes com boa resposta à indução e que tolerem o procedimento.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.609>

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA ALEUCÊMICA COM INFILTRAÇÃO EXTRAMEDULAR EM PELE: RELATO DE CASO

CA Akiyoshi, FP Bremer, HPM Castro,
I Ronch-Junior, J Pietroviz, M Littieri,
MP Queiro-Neto, RV Andrade, T Decanini

Hospital Universitário Evangélico Mackenzie
(HUEM), Curitiba, PR, Brasil

Introdução/Objetivos: A leucemia mieloide aguda (LMA) é uma neoplasia maligna de células hematopoiéticas progenitoras, caracterizada pela expansão clonal de blastos mieloides em medula óssea, sangue periférico e em outros tecidos, sendo rara a manifestação com infiltração de pele, na ausência de doença em sangue periférico. O objetivo deste trabalho é descrever um caso clínico de paciente com leucemia mieloide aguda com manifestação clínica inicial apenas com infiltração extramedular em pele. **Materiais e métodos:** Paciente masculino, 21 anos, sem comorbidades prévias, apresenta nódulos cutâneos infiltrativos e hiperemiados em região de tronco, com 6 meses de evolução, sem outros sintomas associados. Em investigação com dermatologia, exames de baciloscopia e sorologias foram negativas. O paciente foi tratado previamente com corticoide. A biópsia da pele revelou proliferação atípica de linfócitos, sendo estes CD4+ e CD 56+ na análise de imunofenotipagem. Houve suspeita de linfoma cutâneo, e o paciente foi encaminhado ao serviço de hematologia, para prosseguir investigação. O paciente não

apresentava linfonodomegalias, nem visceromegalias, o hemograma era normal, e os exames de imagem (tomografias seriadas) foram normais. A avaliação de medula óssea revelou a presença de 67,8% de blastos mieloides, com componente monocítico. O cariótipo da medula óssea demonstrou trissomia do cromossomo 8. Imunofenotipagem de líquido céfalo-raquidiano foi negativo para infiltração por células leucêmicas. **Resultados:** Foi instituído tratamento sistêmico de indução, com o protocolo de quimioterapia “7 + 3” (daunorubicina + citarabina), com melhora completa das lesões de pele ao término do ciclo. Porém as mensurações de doença residual mínima em medula óssea, após o 1º ciclo de indução, e após o 1º ciclo de consolidação (com citarabina em alta dose), foram positivas. Após o 2º ciclo de consolidação, o paciente evoluiu com recidiva da LMA. O paciente foi submetido ao protocolo de quimioterapia de resgate, FLAV-MITO (fludarabina, citarabina, mitoxantone, venetoclax), com plano de transplante alogênico de medula óssea para consolidação, se houver remissão da LMA. **Discussão:** A LMA com infiltração de pele pode estar presente em 2 – 10% dos casos, e pode apresentar-se de múltiplas formas, sendo a mais comum a presença de pápulas e nódulos e de forma mais rara, presença de eritema, eritrodermia ou úlceras. O marcador CD 56 é encontrado nas células Natural Killer e em subpopulações de células T, e está presente em aproximadamente 15% das leucemias mieloides agudas, mais associado com a presença de componente monocítico, trissomia do cromossomo 8, translocação t(8;21) e t(15;17), e ao rearranjo 11q23. Quando este marcador aparece de forma aberrante, predispõe à presença de infiltração leucêmica extramedular. A existência da infiltração cutânea está relacionada a um prognóstico desfavorável, com sobrevida menor que 1 ano em 88% dos casos. O tratamento é direcionado para a doença de base (LMA), com consolidação com transplante alogênico de medula óssea. **Conclusão:** A variedade morfológica das lesões cutâneas pode dificultar e atrasar o correto diagnóstico de LMA com infiltração de pele, necessitando sempre ser lembrada como diagnóstico diferencial, para que o tratamento seja o mais breve possível, levando em consideração o mau prognóstico da doença.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.610>

VALIDAÇÃO DE GENES DE REFERÊNCIA PARA ESTUDOS DE ANÁLISE DE EXPRESSÃO EM AMOSTRAS DE LEUCEMIA AGUDA

FMCP Pessoa^a, VBJ Viana^b, MB Oliveira^b, RM Ribeiro^c, DS Oliveira^{a,c}, FC Moreira^b, AS Khayat^b, MEA Moraes^a, MOM Filho^a, CA Moreira-Nunes^a

^a Laboratório de Farmacogenética, Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos (NPDM), Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil

^b Departamento de Ciências Biológicas, Centro de Pesquisas em Oncologia, Universidade Federal do Pará (UFPA), Belém, PA, Brasil

^c Departamento de Hematologia, Hospital Geral de Fortaleza (HGF), Fortaleza, CE, Brasil

Objetivo: Devido à ausência de estudos sobre o melhor gene de referência para a análise de pacientes com leucemia aguda, o objetivo deste estudo foi realizar uma validação e uma normalização dos ensaios de expressão com amostras de sangue periférico e medula óssea desses pacientes. **Metodologia:** Um painel de genes comumente utilizados como endógenos foi selecionado da literatura para análise da estabilidade: GAPDH, ABL, HPRT1, RPLPO, ACTB e TBP. O estudo incluiu amostras de medula óssea e sangue periférico de 50 pacientes adultos (25 com diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda- LLA e 25 com Leucemia Mieloide Aguda- LMA) e amostras de sangue periférico de 25 pacientes pediátricos com LLA. Além disso, amostras de sangue periférico de 15 voluntários saudáveis foram usadas como controles. Este estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética do Hospital Ophir Loyola (nº2.798.615) e do Hospital Geral de Fortaleza (nº4.798.575). Reações em cadeia da polimerase foram utilizadas para identificar diferentes expressões endógenas. A estabilidade dos genes de referência candidatos foi analisada de acordo com três métodos estatísticos de avaliação: NormFinder, GeNorm e R software. **Resultados:** A análise realizada neste estudo mostrou que os genes GAPDH e HPRT não podem ser classificados como bons genes de referência, uma vez que apresentaram alto desvio padrão e grande variabilidade entre os grupos, indicando baixa estabilidade. Além disso, foi possível identificar que o conjunto endógeno composto por ACTB, ABL, TBP e RPLPO apresentou, em geral, bons desempenhos e expressões estáveis entre os grupos analisados. Os níveis de expressão de muitos desses genes apresentam certa variabilidade não apenas dentro dos conjuntos de dados, mas também em relação à origem das amostras analisadas. **Discussão:** Apesar dos genes de referência mais utilizados para estudos de expressão gênica em geral serem os genes B-actina (ACTB), gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase (GAPDH) e hipoxantina-guanina fosforibosiltransferase 1 (HPRT1), os resultados de estudos de validação de endógenos são conflitantes. Os achados deste estudo concordam com vários outros estudos que examinaram a estabilidade dos genes de referência GAPDH e HPRT1, demonstrando que eles devem ser utilizados com cautela, devido à considerável variação das expressões. O gene de referência ACTB está diferencialmente expresso em diversos tipos de câncer, o que sugere que sua utilização em estudos de análise de expressão pode ser inadequada. Entretanto, os achados desse trabalho demonstraram que a ACTB foi um dos genes de referência pesquisados com maiores taxas de estabilidade e melhor desempenho de forma geral. Porém os níveis de estabilidade observados nos genes de referência ABL, TBP e RPLPO também foram muito satisfatórios, especialmente quando ambos os tipos de amostra eram analisados de forma conjunta. **Conclusão:** Diante desses achados, este estudo sugere que o principal conjunto endógeno para uso como controle/referência em análises de expressão gênica em amostras de sangue periférico e medula óssea de pacientes com leucemias agudas, é composto pelos genes ACTB, ABL, TBP e RPLPO. Além disso, é extremamente necessária a validação de genes de referência para qualquer estudo de expressão gênica, considerando que o endógeno

utilizado influencia na confiabilidade e acurácia desses estudos.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.611>

APRESENTAÇÃO INCOMUM DE SARCOMA GRANULOCÍTICO MAMÁRIO EM JOVEM: RELATO DE CASO

LCC Temoteo^a, GS Lopes^b, WLA Costa^a, V Lavor^a, JFC Sampaio^a, IGB Rocha^a, JL Vasconcelos^a, MM Maciel^a, ER Meneses^a, JVA Silva^a

^a Universidade Estadual do Ceará (UECE), Fortaleza, CE, Brasil

^b Hospital Geral Dr. César Cals (HGCC), Fortaleza, CE, Brasil

Objetivos: Descrever um caso de Sarcoma Granulocítico em paciente jovem sem histórico clínico de neoplasia. **Métodos:** Os dados presentes neste relato foram obtidos por meio de uma revisão do prontuário e exames do paciente. **Relato:** Paciente feminina, 18 anos, encaminhada ao ambulatório de Hematologia de Unidade de Atendimento Terciário (HGCC) sob suspeita diagnóstica de Linfoma não Hodgkin. A queixa principal da paciente consistia no surgimento de um nódulo na mama esquerda há cerca de 4 meses, descrita como endurecida e indolor. Negou perda de peso, sudorese noturna e febre. Em sua história patológica negou histórico familiar de neoplasia maligna, negou etilismo e tabagismo. O exame físico revelou adenomegalia axilar endurecida e aderida aos planos. Já a inspeção e palpação torácica evidenciaram a assimetria das mamas e presença de nódulo endurecido na mama esquerda de dimensões significativas ao volume total, ausência de descarga ou sinais flogísticos. Ausculta pulmonar, cardíaca, exame abdominal inalterados. Foram solicitados exames complementares incluindo: usg de mama e de tórax, estudos imuno-histoquímicos e eletroforese de proteínas. **Resultados:** Excetuando-se a USG de mama com apresentação de imagem nodular hipocogênica irregulares (3,9 x 2,2 cm), os demais exames de diagnóstico de imagem não apontaram alteração. O primeiro exame imuno-histoquímico foi positivo para presença do marcador anti-CD45, compatível com proliferação linfóide difusa no parênquima mamário. A ampliação do painel imuno-histoquímico para avaliação da clonalidade dos linfócitos apontou a expressão de anti-CD45 e anti-CD43, indicativos de neoplasia indiferenciada. Por fim, uma nova ampliação de estudo do subtipo histológico, foi compatível com os marcadores antimieloperoxidase, CD34 e CD117, validando o diagnóstico de SG. **Discussão:** O Sarcoma Granulocítico, também denominado cloroma ou sarcoma mielóide, trata de uma neoplasia extramedular rara constituída de células precursoras mielóides. Esse processo carcinogênico ocorre em cerca de 2% a 14% dos casos de leucemia mielóide aguda (LMA). Os sítios anatómicos mais acometidos são a pele, linfonodos, trato gastrointestinal, osso, tecido conectivo e testículo, sendo o tecido glandular mamário, alvo desse relato, um local incomum de apresentação do SG. Além disso, a ausência de diagnóstico

prévio de leucemia como identificado na paciente, torna essa manifestação isolada ainda mais rara e passível de outros diagnósticos diferenciais (Linfoma não Hodgkin, Carcinoma lobular, Fibroadenoma ou Sarcoma mamário). O diagnóstico do SG é dado por exames imuno-histoquímicos como demonstrado na paciente em foco neste relato, cujo resultado tornou-se compatível ao sarcoma granulocítico pelos marcadores anti-mieloperoxidase, CD34 e CD117. É tratado como LMA, conforme as diretrizes do Ministério da Saúde. Existem poucos dados disponíveis na literatura sobre o impacto do tipo de tratamento (químico, radio ou cirúrgico) no prognóstico, sendo, portanto, indeterminado. **Conclusão:** O presente relato de caso descreve uma apresentação rara de uma doença hematológica maligna, o sarcoma granulocítico, no tecido mamário. A principal ferramenta diagnóstica foi a imuno-histoquímica. O diagnóstico assertivo torna-se um desafio, tendo em vista a singularidade do caso, desde seu sítio anatómico ao histórico incomum da paciente. Por fim, é indispensável que haja a documentação de mais casos de SG para o avanço da sua linha terapêutica e sobrevida.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.612>

LEUCEMIA AGUDA ASSOCIADA AO REARRANJO FGFR1 COM MUDANÇA DE LINHAGEM: RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA

NM Santana, RO Nalesso, A Costa-Neto, CLG Farias, PP Neffá, RC Bonardi, EM Rego

Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino (IDOR), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: O rearranjo que acomete o braço curto do cromossomo 8 (8p11) resulta na fusão e amplificação do gene receptor 1 do fator de crescimento do fibroblasto (FGFR1). É uma entidade rara recentemente reclassificada pela World Health Organization (WHO) como Neoplasia Mielóide/Linfóide com Rearranjo FGFR1. Pode se manifestar com diversos fenótipos incluindo neoplasia mieloproliferativa com eosinofilia, leucemia mielóide aguda, leucemia linfoblástica aguda T ou B e/ou a leucemia aguda bifenotípica. As duas alterações citogenéticas mais observadas foram as t(8;22)(p11.2; q11.2;) (BCR) e t(8;13)(p11.2;q12) (ZMYM2). Pacientes com t(8;22) costumam apresentar o quadro de leucemia mielóide crônica (LMC), e de forma mais rara, o de leucemia linfoblástica aguda de células B (LLA-B). **Objetivos:** Relatar o caso de um paciente com diagnóstico inicial de leucemia linfóide aguda associada ao rearranjo FGFR1 com posterior mudança de linhagem para leucemia mielóide aguda. **Métodos:** Os dados foram obtidos através da revisão de prontuário. **Caso clínico:** CEDS, masculino, 50 anos, recebeu diagnóstico de leucemia linfoblástica B comum em 10 de fevereiro de 2022. Medula óssea no diagnóstico com 93% de blastos. BCR-ABL p210 e p190 indetectáveis. Cariótipo com resultado 46,XY, t(8;22)(p11.2;q11.2) [10]/46, idem, add (18)(q23)[4]/46,XY[6]. O FISH evidenciou cópia adicional do gene BCR em 79,5% das interfases analisadas. Paciente foi tratado inicialmente com protocolo CALGB e Rituximab, seguido por Blinatumumab, Inotuzumab, Mini-

Hyper-CVD e Dauno-FLAG, após sucessivas recaídas. Após a quinta linha de tratamento, foi submetido ao transplante alogênico de medula óssea. Apresentou nova recaída da doença após 5 meses, com mielograma evidenciando 63% de blastos de características mieloide, confirmando uma leucemia mieloide aguda. Na análise citogenética: 51XY, der(8;22)(q10;q10), +9, +9(del9)(q12)x2, der(11;17)(q10;q10), +12, +13, +19, +21, -22[15]/51, idem, inv(3)(p13q21)[4]/46, XY[1]. Atualmente paciente encontra-se em tratamento com Azacitidina e Venetoclax. **Discussão:** A translocação 8p11.2, que origina a Neoplasia mieloide/linfóide com rearranjo FGFR1, é rara e pouco descrita na literatura. Estudos sugerem uma prevalência em torno de 0,06%. A translocação t(8;22)(p11.2; q11.2;) leva a expressão gênica do BCR-FGFR1, associada de forma rara à leucemia linfoblástica aguda, como do paciente relatado. O mesmo evoluiu com leucemia mieloide aguda após cinco meses de remissão da LLA pós transplante alogênico. Manteve a translocação associado a um cariótipo complexo, como descrito em outros relatos de caso. A possibilidade de mudança de linhagem, como ocorrido, se baseia na teoria da permanência de uma célula progenitora mieloide/linfóide e que pode ser alvo do BCR-FGFR1. **Conclusão:** A leucemia linfoblástica aguda de células B causada pelo rearranjo FGFR1 é uma entidade rara e pouco relatada na literatura. A transformação de linhagem para leucemia mieloide aguda pode ser explicada pela teoria da permanência da célula progenitora mieloide que é alvo do BCR-FGFR1.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.613>

NESTED-PCR VS RT-QPCR: UMA COMPARAÇÃO DA SENSIBILIDADE NA DETECÇÃO DE ALTERAÇÕES GENÉTICAS EM PACIENTES COM LEUCEMIAS AGUDAS

FMCP Pessoa ^a, IV Barreto ^a, RB Gadelha ^a, CB Machado ^a, BMD Nogueira ^a, AKC Machado ^a, RM Ribeiro ^b, MEA Moraes ^a, MOM Filho ^a, CA Moreira-Nunes ^a

^a Laboratório de Farmacogenética, Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos (NPDM), Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil

^b Departamento de Hematologia, Hospital Geral de Fortaleza (HGF), Fortaleza, CE, Brasil

Objetivo: Diante da importância da detecção de alterações genéticas em pacientes com leucemias, o objetivo desse estudo foi comparar a sensibilidade das técnicas Nested-PCR e RT-qPCR na detecção de alterações genéticas em pacientes portadores de leucemias agudas. Metodologia: Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (nº 4.798.575), este estudo incluiu amostras de sangue periférico e medula óssea de 117 pacientes atendidos no Hospital Geral

de Fortaleza (HGF). Após a obtenção dos respectivos diagnósticos de leucemia mieloide aguda e leucemia linfoblástica aguda, todas as amostras foram submetidas a análises qualitativas através da técnica de Nested-PCR e de expressão quantitativa através da técnica de RT-qPCR. Os pacientes com LMA foram submetidos à análise das seguintes alterações: FLT3-ITD, RUNX1::RUNX1T1, CBFβ::MYH11 e PML::RARA, enquanto foram pesquisadas as fusões BCR::ABL1, TCF3::PBX1, KMT2A::AFF1, ETV6::RUNX1 e SIL::TAL1 nas amostras dos pacientes com LLA. **Resultados:** Ao longo do estudo, foram diagnosticados 77 pacientes com Leucemia Mieloide Aguda (LMA) e 40 com Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), dos quais 35 correspondiam ao tipo B e 5 ao tipo T. Entre os 77 pacientes com LMA, foram detectados 4 pacientes com a mutação FLT3-ITD, 7 pacientes com a translocação RUNX1::RUNX1T1, 10 pacientes com a translocação PML::RARA e 1 paciente com a translocação CBFβ::MYH11. A presença dessas alterações não foi detectada através da técnica Nested-PCR, porém foi possível realizar essa identificação através do método de RT-qPCR. Já entre os 40 pacientes portadores de LLA, observou-se a presença de 24 pacientes com a translocação BCR::ABL1 e 3 pacientes com a translocação TCF3::PBX1, através da metodologia RT-qPCR. Diferentemente das análises realizadas nas amostras de LMA, foi possível identificar a formação de bandas na pesquisa pelas fusões nas amostras de LLA. Entretanto, a alteração TCF3::PBX1 foi detectada pela Nested-PCR apenas em amostras de medula óssea dos pacientes, mesmo apresentando alta leucometria e taxas acima de 20% de blastos circulantes em sangue periférico. **Discussão:** O presente estudo demonstrou que a técnica de RT-qPCR apresentou uma sensibilidade maior em comparação à técnica de Nested-PCR no momento do diagnóstico das amostras de leucemias agudas estudadas. Isso também foi visto em outros trabalhos que demonstraram que a metodologia de RT-qPCR é mais sensível e rápida na detecção de diversas doenças quando comparada à Nested-PCR. A literatura traz resultados controversos em relação à Nested-PCR, já que alguns autores determinaram essa metodologia como um método confiável e com alta sensibilidade para o diagnóstico de diversas doenças, enquanto outros pesquisadores indicam a utilização de métodos mais eficientes como a RT-qPCR. No geral, a utilização da técnica Nested-PCR aparenta ser mais indicada em casos que o diagnóstico por PCR convencional simples não é o suficiente. **Conclusão:** Portanto, o estudo demonstrou que a técnica de RT-qPCR apresentou uma sensibilidade maior em comparação à técnica de Nested-PCR no momento do diagnóstico das amostras de leucemias agudas estudadas. A técnica de RT-qPCR se mostrou muito eficiente para o diagnóstico rápido e sensível de alterações genéticas em ambos os tipos de amostras analisadas no estudo, caracterizando uma grande vantagem, já que deixa de exigir coletas invasivas de medula óssea.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.614>

ASSOCIAÇÃO ENTRE PARÂMETROS IMUNOFENOTÍPICOS E ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO EM PACIENTES PORTADORES DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

FMCP Pessoa^a, IV Barreto^a, RB Gadelha^a, BMD Nogueira^a, AKC Machado^a, RM Ribeiro^b, DS Oliveira^{a,b}, MEA Moraes^a, CA Moreira-Nunes^a, MOM Filho^a

^a Laboratório de Farmacogenética, Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos (NPDM), Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil

^b Departamento de Hematologia, Hospital Geral de Fortaleza (HGF), Fortaleza, CE, Brasil

Objetivo: Atualmente, a ampla aplicação da imunofenotipagem e caracterização genética tornou-se fundamental para refinamento diagnóstico, estratificação de risco, predição de prognóstico e promoção de terapia-alvo em pacientes com Leucemia Mieloide Aguda (LMA). Portanto, este estudo visou identificar possíveis correlações entre marcadores imunofenotípicos e estratificações de risco em pacientes com LMA. **Metodologia:** Esse trabalho obteve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (n° 4.798.575) e incluiu amostras de sangue periférico e medula óssea de 77 pacientes portadores de LMA atendidos no Hospital Geral de Fortaleza (HGF). Todos os pacientes foram submetidos a testes de imunofenotipagem, cariótipo e biologia molecular para que posteriormente fossem estratificados seguindo as diretrizes estabelecidas pelo European Leukemia Net de 2022. Os pacientes com foram submetidos à pesquisa das seguintes alterações: FLT3-ITD, RUNX1::RUNX1T1, CBFβ::MYH11 e PML::RARA através da técnica de RT-qPCR. **Resultados:** Entre os 77 pacientes com LMA, 8 foram classificados com risco favorável, 54 com risco intermediário e 15 com risco adverso. Os fenótipos mais frequentes com o grupo de risco favorável foram CD45, CD33, CD34, CD117, HLA-DR e MPO. Em relação ao grupo de risco intermediário, os marcadores mais incidentes foram CD33, CD45, CD117, CD13, CD34 e HLA-DR. Por sua vez, os principais fenótipos associados ao grupo de risco adverso foram CD117, CD34, CD33, CD45 e CD13. Em geral, foi observada a associação de dos marcadores CD7 e CD10 com maiores taxas de óbito. Em relação às alterações genéticas que conferem um risco favorável, 1 paciente possuía a translocação CBFβ::MYH11 e 7 apresentavam a translocação RUNX1::RUNX1T1. Quanto às alterações genéticas associadas ao risco intermediário, 4 pacientes apresentavam a mutação FLT3-ITD e 10 possuíam a translocação PML::RARA. **Discussão:** Estudos reportaram que taxas de sobrevida global e de remissão completa aparentam ser influenciadas pela expressão de determinados marcadores, como CD10, CD13, CD34, CD41, CD61, CD117 e HLA-DR. Estudos relataram maior expressão de CD33, CD34, CD117, HLA-DR, CD15, CD64 e CD14 em paciente com a fusão CBFβ::MYH11, enquanto este trabalho observou expressão de CD45, CD34, CD227, MPO, CD38, HLA-DR e CD33. Os imunofenótipos dos pacientes com RUNX1::RUNX1T1 identificados neste estudo corroboraram com os marcadores descritos na literatura: CD34, CD117, CD13, CD33, CD19, CD56,

CD38, HLA-DR e MPO. Outros trabalhos ainda identificaram fenótipos que aparentam estar associados a alterações genéticas, como os fenótipos CD33, CD34, CD123, CD25 e CD99 que predizem FLT3-ITD. Entretanto, no presente estudo foram observados CD64, CD45, CD33 e HLA-DR associados à mutação FLT3-ITD. Os pacientes com PML::RARA analisados neste estudo apresentaram os marcadores CD33, CD64, CD117, CD13 e MPO, corroborando com outros trabalhos na literatura. **Conclusão:** Através deste estudo foi possível destacar a existência de correlação entre a expressão de determinados imunofenótipos e a estratificação de risco de pacientes com LMA. A identificação dessas informações pode proporcionar um diagnóstico mais rápido e preciso, além de estratégias de tratamento mais bem direcionadas.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.615>

CARACTERIZAÇÃO DA HETEROGENEIDADE MOLECULAR E IDENTIFICAÇÃO DE MARCADORES MOLECULARES ASSOCIADOS COM IKZF1PLUS EM LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE CÉLULAS PRECURSORAS-B

CB Blunck^a, CP Poubel^b, BA Lopes^a, TC Barbosa^a, MB Mansur^c, M Emerenciano^a

^a Laboratório de Genética das Leucemias Agudas (GenLab), Programa de Carcinogênese Molecular, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^b Bioinformatics and Computational Biology Laboratory, Research Centre, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^c Department of Paediatrics, Children's Hospital, John Radcliffe Hospital and MRC Weatherall Institute of Molecular Medicine - WIMM, University of Oxford, Oxford, Reino Unido

A leucemia linfoblástica aguda de células precursoras B (LLA-CPB) pode ser classificada pela ocorrência de várias alterações genéticas. O subgrupo IKZF1plus é definido pela coocorrência de IKZF1del e de deleções em CDKN2A, CDKN2B, PAX5 ou na região pseudoautosômica 1 (PAR1), na ausência de deleções de ERG. Os pacientes com este perfil genômico apresentam um pior prognóstico e maior risco de recaídas. Desta forma, nosso trabalho visa caracterizar a heterogeneidade molecular e identificar marcadores moleculares associados com a presença de IKZF1plus em LLA-CPB. **Materiais e métodos:** Foram avaliadas duas séries de casos independentes (TARGET e GenLab). Realizamos análises de expressão diferencial entre grupos de pacientes do TARGET: IKZF1plus, IKZF1dele IKZF1selvagem. A quantificação da expressão dos genes foi realizada por sequenciamento de RNA (RNA-seq) e a análise dos dados através do DESeq2. A caracterização molecular das amostras GenLab foi por RT-PCR, FISH e MLPA convencional/digital. A quantificação da expressão gênica foi realizada por RT-qPCR. Os testes de X2 e de Fisher foram usados para avaliar a significância estatística das associações entre as diferentes variáveis avaliadas. Valores de $P < 0,05$ foram

considerados estatisticamente significantes. As análises de sobrevida foram realizadas utilizando o método de Kaplan-Meier e as diferenças entre os grupos foram comparadas pelo teste de log-rank ($<0,10$). **Resultados:** Foram incluídos 125 pacientes do TARGET que foram agrupados em IKZF1plus (12,8%), IKZF1del (9,6%) ou IKZF1selvagem (78,4%). A análise de expressão diferencial mostrou que os genes que codificam proteínas de membrana mais associados ao grupo IKZF1plus são: KCNA5, GREB1, EPOR, SDK1 e PTPRB. Foram caracterizados, 60 pacientes do nosso laboratório (GenLAB). A frequência de pacientes agrupados como IKZF1plus, IKZF1del e IKZF1selvagem foi 33,3% em todos os grupos. Em relação aos pacientes IKZF1del, 81,8% dos pacientes foram categorizados com risco prognóstico alto e não houve diferença em relação ao sexo nos três grupos de IKZF1. Observamos que o gene KCNA5 apresentou-se mais expresso no grupo IKZF1plus quando comparado ao grupo IKZF1del ($p=0,038$) e IKZF1selvagem ($p=0,001$). Por outro lado, o gene GREB1 apresentou-se menos expresso no grupo IKZF1plus quando comparado ao grupo IKZF1del ($p=0,052$) e IKZF1selvagem ($p=0,008$). Esses resultados corroboram com os resultados vistos pelo DESeq2 na série de casos de descoberta TARGET. Entretanto, não observamos significância estatística ao analisarmos a expressão dos genes PTPRB, SDK1 e EPOR nos grupos de IKZF1. Através de MLPA digital observamos uma alta frequência de deleções no gene VPREB1 (22q11.22) no grupo IKZF1plus comparado a IKZF1del não plus e IKZF1selvagem. Deleções em CD200 (3q13.3) também foram mais frequentes em pacientes IKZF1plus do que em IKZF1não-plus e IKZF1selvagem. Não observamos diferenças na sobrevida global entre os grupos. **Conclusão:** Estes resultados nos permitiram: identificar um painel de genes diferencialmente expressos na série de casos TARGET entre os diferentes grupos de IKZF1; verificar que os níveis de expressão dos genes KCNA5 e GREB1 observados na série de caso GenLAB validam com os resultados observados pela DESeq2 na série de casos TARGET e que deleções em VPREB1 são recorrentes, especialmente em pacientes IKZF1plus, sendo um biomarcador extremamente relevante para auxiliar na estratificação de risco terapêutico para pacientes IKZF1plus.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.616>

KINETICS OF MINIMAL RESIDUAL DISEASE BEFORE AND AFTER HEMATOPOIETIC CELL TRANSPLANTATION

AP Azambuja, Y Schluga, JLP Justus,
MP Beltrame, M Malvezzi, VAM Funke,
R Pasquini, CMS Bonfim

Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba,
Brazil

Introduction: Minimal residual disease (MRD) detected before and after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is associated with poor outcomes in high-risk acute leukemia. This study prospectively evaluates the impact of MRD

accessed by multiparameter flow cytometry (MFC) in a reference hospital in southern Brazil. **Methods:** Prospective analysis of 67 consecutive patients transplanted between 2019/Jun and 2022/Jun, with high-sensitive MFC analysis in the month before HSCT. Pre-transplant MRD was negative (MRD-) in 34 (50.7%) and positive (MRD+) in 33 (49.3%) patients (14 ALL and 18 AML). Posttransplant MRD evaluation showed MRD+ in five patients at d30 (5/26, 19.2%), two (2/23, 8.7%) at d60 and 5 (5/57, 8.8%) at d100. **Results:** There were no differences concerning pretransplant variables between positive and negative MRD pre-HSCT groups. Considering alive patients at d100: Pre-HSCT MRD negative versus posttransplant kinetic: Considering patients available at d100 ($n=57$) in relation to pre-transplant MRD status, almost half ($n=30/57$, 52.6%) had negative MRD both before and after transplantation. Two AML patients MRD negative became positive and subsequently relapsed, at d488 and d426. Both patients had AML with negative CD34, but this LAIP was not known prior to relapse. Pre-HSCT MRD positive versus posttransplant kinetic: In relation to the 27 patients with positive disease before transplantation who were alive at d100 ($n=27/35$, 77.1%), the majority ($n=22/27$, 81.5%) became MRD negative, suggesting minimal residual disease clearance in response to treatment. Four patients MRD+ relapsed within the first year after transplantation (d117, d136, d168 and d347) and two other two patients relapsed on d405 and d744. Cumulative incidence of relapse in total cohort was 11.4%, NRM was 22.4% and probabilities of EFS and OS were 64.2% and 70.4%, respectively. MRD positivity before transplantation was associated with decreased OS (88.2% versus 51.5%, $p=0.001$) and EFS (82.4% versus 45.5%, $p=0.001$), but relapse was not different (5.9% vs 18.2%, $p=0.036$); non-relapse mortality was 8.8% vs 36.4% ($p=0.003$). Extended follow-up showed a high risk of disease relapse in AML MRD+ subgroup (EFS 78.6% vs 36.8%, $p<0.001$, and OS 92.9% vs 47.4%, $p=0.001$), and this was associated to MRD positivity at d100. MRD analysis before transplantation had a high sensitivity (75%) in predicting survival, while MRD positivity at d100 was more specific in predicting subsequent relapse (90.5%) in this cohort. **Conclusion:** A highly sensitive assessment of MRD before HSCT in a real-life setting allowed the correct identification of patients with poor prognosis. Moreover, the persistence of MRD after transplantation identified patients at risk of relapse.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.617>

SARCOMA MIELOIDE COM APRESENTAÇÃO DE MASSA MEDIASTINAL: RELATO DE CASO

ASA Silva, MESE Sá, MFH Costa, JO Vieira,
MCDM Cahu, VECB Dantas, ACC Lopes,
AQMS Aroucha, MP Cesar, MC Araújo

Instituto de Medicina Integral Professor Fernando
Figueira (IMIP), Recife, PE, Brasil

Introdução: O sarcoma mieloide (SM) é uma doença rara, caracterizada por uma massa tumoral extramedular de blastos

mieloides, com apresentação clínica variável e diagnóstico realizado com análise histopatológica da lesão. O tratamento geralmente é feito como na leucemia mieloide aguda, com quimioterapia, e às vezes radioterapia na massa tumoral.

Relato: Paciente do sexo masculino, 33 anos, com queixas de tosse seca, dor torácica, dispneia e febre, sem perda ponderal associada. Buscou serviço de emergência, realizando radiografia de tórax que evidenciava derrame pleural, sendo admitido para elucidação diagnóstica e início de antibioticoterapia empírica. Durante a investigação, realizou tomografias de tórax e abdome, sendo identificada massa mediastinal, de densidade sólida e heterogênea, com realce pelo meio de contraste no mediastino anterior, medindo 4,5 x 2,2 cm em região retroesternal. Após biópsia, histopatológico concluiu neoplasia maligna hematomieloide, formada por células de tamanho intermediário, com núcleos irregulares e citoplasma escasso, em um padrão nodular, com invasão de tecido adiposo, notando-se mitoses frequentes. Estudo de fragmento da pleura parietal indicou achado compatível, com neoplasia maligna hematomieloide, formada por células de tamanho intermediário, com núcleos irregulares e citoplasma escasso, em um padrão difuso, invadindo tecido fibroadiposo. Análise imuno-histoquímica foi positiva para CD45, mieloperoxidase, CD34, CD43, CD68 (multifocal) e Ki-67 75%, com negatividade para CD3, CD20, CD30, CD138, PAX5, CD10, CD2, CD4, CD8, CD1a, CD79a, MUM1, CD21, CD5, TdT e CD56. Além do citado, também havia trombose de veia jugular esquerda e síndrome de veia cava superior. Após definição diagnóstica, foi transferido para serviço de hematologia para tratamento da neoplasia, onde foi realizada biópsia de medula óssea, com celularidade global média de 80%, série mieloide apresentando predomínio de formas hipossegmentadas exibindo sinais morfológicos de imaturidade, podendo corresponder a blastos, série eritroide de difícil identificação, demonstrando aparente hipocelularidade em relação à série mieloide. Série megacariocítica expressava predomínio de formas pequenas e hipolobuladas, com fraca tendência à agregação. Medula óssea hiper celular para a faixa etária, às custas da série mieloide com aparente excesso de blastos; sorologias virais com positividade para infecção crônica por hepatite B; citogenética sem alterações. Foi iniciado entecavir previamente ao início da quimioterapia. Após realizados os esquemas de indução (protocolo 3+7) e consolidação (altas doses de citarabina) para leucemia mieloide aguda, o paciente seguiu com remissão, sendo encaminhado para transplante alogênico, aparentado, na mesma instituição. Atualmente, encontra-se bem clinicamente, em remissão e em seguimento ambulatorial. **Discussão/Conclusão:** trata-se de um caso raro e com terapia bem sucedida, cuja literatura científica vigente indica como melhor abordagem a utilização dos protocolos de leucemia mieloide aguda, bem como transplante alogênico, na remissão. Em paralelo, fato pouco esclarecido é a característica fisiopatogênica dessa forma de apresentação da doença, tanto por sua raridade quanto pelo entendimento incompleto de suas características e determinantes genéticos.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DAS LEUCEMIAS AGUDAS NO RIO GRANDE DO NORTE

GRL Feitosa^a, LMSD Santos^a, RDA Soares^{a,b}, LVLE Silva^a, MCFD Santos^b, MFLD Santos^a, MEM Moreira^a, TMM Oliveira^b

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

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

Introdução/Objetivo: A leucemia é uma doença maligna dos glóbulos brancos e tem sua origem, na maioria das vezes, desconhecida. Tem como principal característica o acúmulo de blastos anormais na medula óssea, que terminam por substituir as células sanguíneas normalmente presentes. São divididas em agudas e crônicas; e, no geral, as leucemias agudas apresentam uma evolução muito rápida, o que torna necessário o diagnóstico precoce e o tratamento rápido. Logo, solicitar o hemograma com análise do esfregaço sanguíneo, com base nos sintomas clínicos, é caracterizado como passo inicial para diagnóstico. Ademais, objetivou-se descrever as características laboratoriais e determinar o perfil do sangue periférico para sugerir exames de medula óssea e direcionar o tratamento. **Material e métodos:** Foram analisados perfis laboratoriais, incluindo o hemograma, de 98 pacientes diagnosticados com Leucemia Aguda no estado do Rio Grande do Norte no período de janeiro de 2020 a julho de 2023 a partir de informações coletadas em prontuários nos maiores hospitais do estado. **Resultado:** Dentre os 98 pacientes diagnosticados, 90% adultos, foi demonstrado uma hemoglobina de, em média, 8,3 g/dL; leucócitos 19.200 mm³; plaquetas 41.300 mm³. No ensaio, o subtipo mais frequente foi a Leucemia Mieloide Aguda (LMA) com 64,7% dos casos analisados, seguido da linhagem LLA-B com 18,9%; Em menor frequência apresentadas estão o subtipo Leucemia Aguda Promielocítica (LPA) com 10,8% acompanhado da LLA-T com 5,3% da amostragem. **Discussão:** Na maioria das vezes, o diagnóstico das Leucemias Agudas inicia-se a partir de uma suspeita clínica e se baseia na avaliação do sangue periférico e da medula óssea. A partir dessa análise, foi evidenciada a importância de um acesso a exames simples, como o hemograma, para uma investigação de forma rápida. Embora a morfologia continue sendo fundamental para o diagnóstico, técnicas adicionais, incluindo imunofenotipagem, avaliação citogenética e estudos de genética molecular, são essenciais e, em alguns casos específicos, são ferramentas complementares obrigatórias. **Conclusão:** Assim, devido à rápida evolução da doença com prognóstico grave e agressivo, é de suma importância o diagnóstico na sua fase inicial. Dessa forma, os exames laboratoriais são o passo principal, após apresentação clínica do paciente, o hemograma bem como o mielograma, destacam-se por serem exames de baixo custo e por sua alta especificidade para além acompanhamento pré e pós-tratamento.

TRANSFORMAÇÃO DE LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA PARA LEUCEMIA LINFOCÍTICA AGUDA EM SISTEMA NERVOSO CENTRAL

MESE Sá, AQMS Aroucha, ACC Lopes, ASA Silva, DF Moura, EMS Thorpe, GSD Cortez, JO Vieira, MFH Costa, MCDM Cahu, VECB Dantas, MC Araújo

Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), Recife, PE, Brasil

Introdução/Objetivos: A leucemia mieloide crônica (LMC) é uma neoplasia mieloproliferativa que pode evoluir para diversas condições. A transformação da LMC em leucemia linfocítica aguda (LLA) é raro. **Resultados:** Paciente do sexo feminino, 21 anos com diagnóstico de LMC crise blástica realizou 2 induções quimioterápicas (7+3), seguido de manutenção com HIDAC com término em 2014. Paciente iniciou inibidor de tirosinaquinase com boa resposta molecular. Em 2021 evoluiu com dois episódios de convulsivos. Imunofenotipagem de líquido cefalorraquidiano (LCR) compatível com infiltração do sistema nervoso central por população linfóide B imatura anômala com expressão antigênica anômala de CD7, CD13, CD33, CD 34 (expressão parcial), CD25 (fraca expressão). Tal exame é compatível com crise blástica linfóide B imatura infiltrando sistema nervoso central. Imunofenotipagem de medula óssea sem alterações e BCR ABL de medula óssea detectado amplificação do rearranjo P210. Realizado 4 ciclos de quimioterapia com HYPERCVAD, além de MADIT e manutenção com POMP. Novas análises de LCR negativas para células neoplásicas. Em 2023, paciente evoluiu com alteração do nível de consciência e 100% de positividade para células neoplásicas em LCR. Indicado novamente MADIT com melhora clínica e desaparecimento de células neoplásicas. **Discussão:** O BCR-ABL pode ser encontrado tanto na LMC quanto na LLA. Foi relatado que a transformação da LMC em LLA está relacionada com a deleção de um gene de transcrição. No caso ilustrado o diagnóstico de LLA foi estabelecido por imunofenotipagem de LCR. **Conclusão:** Paciente com história de LMC apresentou quadro de LLA baseado em imunofenotipagem, sugerindo transformação da LMC em LLA.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.620>

O IMPACTO DE MORBIMORTALIDADE DE SARCOMAS MIELOIDE EM PACIENTE COM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA – UM RELATO DE CASO DE PROGNOSTICO DESFAVORÁVEL

AC Fonseca, AJ Silva

Hospital Municipal Dr. Moysés Deutsch (M'Boi Mirim), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: O sarcoma mieloide (MS) é uma inabitual proliferação extramedular de células blástica de origem mieloide, sendo mais frequentemente associado à leucemia mieloide aguda (LMA), síndrome mielodisplásica (SMD) ou neoplasia

mieloproliferativa (MPN). Podendo preceder, coincidir ou seguir o diagnóstico do distúrbio mieloide. Deve ser considerado como diagnóstico diferencial de qualquer infiltrado celular atípico, levando a apresentações clínicas variadas. Dentre os locais mais comumente acometidos se incluem os linfonodos, tecidos moles, testículos, pele e glândula mamária. O MS cutâneo caracteriza-se por múltiplas pápulas e nódulos eritematosos, mais frequentemente associados à LMA mielomonocítica ou monocítica, cujo diagnóstico é confirmado por biópsia de pele. Este tipo de acometimento impacta e compromete o prognóstico. **Relato do caso:** Paciente sexo feminino, 45 anos, previamente hígida, admitida na instituição por queixa de prostração, astenia e perda ponderal não quantificada de início há 4 semanas. Relatado que procurou anteriormente atendimento em outro serviço, sendo prescrito transfusões de concentrados de hemácias, por anemia sem causa definida. Após as transfusões, informa o aparecimento de lesões de pele, com características dolorosas e ulceradas em membros superiores, joelho direito e palato mole. Negava febre, sintomas respiratórios, urinários, gastrointestinais ou exteriorização sanguínea. Nos exames admissionais, estava com Hb 4,1 g/dL; Ht 12,8 %, Leucócitos $9 \times 10^3/\text{mm}^3$, Linfócitos $6,3 \times 10^3/\text{mm}^3$, Plaquetas $44 \times 10^3/\text{mm}^3$, Ur 66,4, Cr 1,4. Eletrólitos e coagulograma normais. Em tomografia de tórax presente volumoso derrame pleural bilateral, determinando atelectasias restritiva do parênquima pulmonar subjacente, e em algumas regiões apresentando sinais loculação com prováveis linfonodomegalias mediastinais medindo cerca de 2,0 cm. Aventando-se a hipótese inicialmente de tuberculose pulmonar, sendo solicitado a baciloscopia do escarro e análise do líquido pleural, que não foram sugestivos de processo infeccioso. Procedido a biópsia da lesão de joelho direito, compatível com infiltração cutânea por sarcoma mieloide. Realizado o mielograma evidenciou 56,4% de células imaturas, morfológicamente sugestivas de blastos acompanhado de 8% células de características monocitóides, a imunofenotipagem compatível com Leucemia Mieloide Aguda com componente monocítico. Citogenética com presença de deleção do 5q e FLT3 e NPM1 não mutados. A paciente foi encaminhada à serviço terciário realizado indução com daunorrubicina e citarabina, sendo primariamente refrataria. Submetida a resgate com venetoclax e baixa dose de citarabina, e após 2 ciclos, permanecendo refrataria. Pela perda de performance status, contexto social e toxicidades decorrente do tratamento, foi instituído cuidados paliativos, e paciente foi a óbito após 12 meses do diagnóstico. **Conclusão:** O significado prognóstico do envolvimento do MS não é totalmente compreendido. Tendo sido difícil definir o tratamento ideal desses pacientes. É visto que, a apresentação de MS em pacientes com LMA está associada à diminuição da sobrevida global e da sobrevida específica para leucemia, sendo assim deve-se considerar que, pacientes com LMA apresentando MS possam requerer tratamento mais intensivo.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.621>

LINFOMA DE HODGKIN

ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE COMO PRIMEIRA MANIFESTAÇÃO DE LINFOMA DE HODGKIN

MMP Castro^a, MBF Pimenta^b, MBDC Freire^b, LHC Fernandes^a, LCD Cruz^c, MACF Fernandes^a, HMG Souza^c, MBF Pimenta^b, PHCO Almeida^a, MBF Pimenta^b

^a Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa, PB, Brasil

^b Faculdade de Medicina Nova Esperança (FAMENE), João Pessoa, PB, Brasil

^c Hospital Napoleão Laureano, João Pessoa, PB, Brasil

Introdução: Os linfomas são tumores do tecido linfoide, caracterizados pelo predomínio do acometimento de linfonodos e/ou localidades extranodais. São subdivididos em dois grandes grupos principais, o Linfoma não Hodgkin e o Linfoma de Hodgkin (LH). O LH tem como manifestações clínicas mais comuns linfonodomegalia mediastinal ou periférica e sintomas B. Raramente, pode associar-se a anemia hemolítica autoimune (AHAI). Em alguns casos, entretanto, a AHAI será o primeiro ou até mesmo o único achado clínico dos linfomas, sendo importante a identificação dessa entidade clínica como sinal de doença linfoproliferativa. **Metodologia:** Relato de caso de um paciente com Anemia hemolítica autoimune como primeira manifestação do linfoma de Hodgkin. **Relato de caso:** Paciente masculino, 19 anos, admitido em serviço de referência em hematologia com quadro de febre persistente, adinamia, anemia com necessidade de suporte transfusional, sintomas iniciados há 2 meses. Ao exame físico: Hipocorado 3+/4, subicterico, taquidispneico, com adenomegalias em cadeias cervicais bilaterais. Negou comorbidades, uso crônico de medicações, etilismo, tabagismo ou exposição a drogas ilícitas. Hemograma admissional evidenciava anemia e Coombs direto positivo. Tomografias computadorizadas de pescoço e tórax mostravam conglomerado linfonodal bilateral nas cadeias cervicais e axilares. sorologias foram negativas para (HIV, HTLV, HCV, HBV, CMV IgM, Toxo IgM, EBV IgM e VDRL) citomegalovírus IGG (CMV) e Epstein Barr vírus (EBV) reagentes. Foram realizadas biópsia de medula óssea e de linfonodo cervical, confirmando diagnóstico de Linfoma de Hodgkin clássico. Foi instituído tratamento com metilprednisolona e manutenção com prednisona 60 mg/dia, com resposta satisfatória e redução da necessidade transfusional. Com o início do tratamento específico do linfoma, o paciente mantém bom controle da doença, em desmame da corticoterapia e normalização do hemograma. **Conclusão:** A AHAI é considerada uma apresentação rara no LH, sendo mais associada, em conjunto com outras entidades clínicas autoimunes ao linfoma não Hodgkin e a leucemia linfoide crônica. A sua presença ao diagnóstico pode indicar doença avançada e pior prognóstico.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.622>

LINFOMA DE HODGKIN

JM Lopes

Centro Universitário Geraldo Di Biase, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Os linfomas podem ser classificados em linfomas não-Hodgkin e do tipo Hodgkin, eles são uma proliferação neoplásica de um dos tipos das células do tecido linfopoiético-reticular. Se caracterizam por proliferações clonais de linfócitos T, linfócitos B (mais frequentes) ou de células reticulares os linfomas não-Hodgkin (LNH). Já o linfoma de Hodgkin, que é o objeto deste resumo, também chamado de doença de Hodgkin, é visto como um linfoma maligno, pelo fato de se classificar como, uma doença proliferativa dos tecidos linfoides. A classificação e definição de estadiamento dos linfomas de Hodgkin mais utilizada atualmente é a rotina de estadiamento proposta na conferência de RYE, que classifica a doença em quatro estágios. O linfoma de Hodgkin apresenta como elemento patognomônico a célula de Reed-Sternberg, além de grande variedade de aspecto histopatológico, sendo classificado em quatro tipos, de acordo com Rye: Predominância linfocitária (PL), Esclerose nodular (EM), Celularidade mista (CM) e Depleção linfocitária (DL). Porém, alguns casos não se enquadram em nenhum dos quatro tipos clássicos, ficando inclassificáveis. A doença de Hodgkin afeta principalmente adultos jovens ou de meia idade e incide mais nos indivíduos do sexo masculino e da raça branca. É rara na infância, mas por volta da puberdade, a incidência aumenta rapidamente, e, sobre sua etiologia, têm-se algumas teorias mais aceitas atualmente, como, por exemplo, a proliferação do clone maligno, história anterior a algumas patologias relacionadas à imunodeficiência e alterações cromossômicas. A queixa inicial mais frequente é um aumento progressivo não doloroso de um ou mais linfonodos periféricos geralmente no pescoço, mas o paciente pode não apresentar nenhuma outra queixa ou pode ter sintomas sistêmicos referentes a doenças – febre, sudorese noturna ou perda de peso; às vezes se descobre linfadenopatia, hepatomegalia, esplenomegalia ou uma associação desses achados no exame físico. Os principais exames laboratoriais realizados são: a biópsia de linfonodo, biópsia de medula óssea, hemograma, entre outros. Dependendo do estágio, a doença tem cura, e seu tratamento baseia-se em quimioterapia, radioterapia e no transplante de medula óssea.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.623>

LINFO-HISTIOCILOSE HEMOFAGOCÍTICA EM PACIENTE HIV+ COM LINFOMA DE HODGKIN

NN Kloster, RDA Conserva, ACP Silva, FAM Oliveira, VLP Figueiredo

Serviço de Hematologia, Hospital do Servidor Público do Estado de São Paulo (HSPE), Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (IAMSPE), São Paulo, SP, Brasil

Relato de caso: Masculino, 36 anos, HIV positivo desde 2011, iniciou tratamento em junho de 2019 com TDF/ 3TC+DTG, apresentando carga viral indetectável nos exames subseqüentes. Em 2022 iniciou quadro astenia, sudorese noturna, emagrecimento, febre aferida em 38 a 39°C, linfonodomegalia generalizada, hepatoesplenomegalia, citopenias graves (Hb = 4,6 g/dL, Leucócitos = 160/mm³) e ferritina >7.500 ng/mL. Foi realizada biópsia excisional de linfonodo cervical, anátomo-patológico compatível com Linfoma de Hodgkin (LH) clássico Esclerose Nodular. Foram descartadas doenças infectocontagiosas, realizado estudo medular que demonstrou presença de macrófagos ativados, fagocitando hemácias e outras células nucleadas da medula óssea, corroborando o diagnóstico de síndrome hemofagocítica. Iniciado tratamento com dexametasona, com melhora das citopenias, e posteriormente iniciado quimioterapia com esquema ABVD. Atualmente paciente realizando último ciclo de quimioterapia, com boa evolução clínica e resposta terapêutica. **Introdução:** A Linfo-Histiocitose Hemofagocítica (LHH) é uma condição clínica rara e grave, decorrente de hiperestimulação do sistema imunológico. Ela pode ser subdividida em causas primárias e secundárias. A LHH primária decorre de uma desordem genética que leva à disfunção das células NK. Já na LHH secundária, mais comum nos adultos, ocorre uma hiperativação dos macrófagos devido a um fator predisponente, como malignidade, doenças autoimunes e algumas infecções virais como EBV. **Discussão:** A incidência de doenças linfoproliferativas é maior em pacientes com HIV, sendo mais comum o linfoma não-Hodgkin (LNH), mas também com maiores chances de desenvolver LH. Paralelamente a isso, sabe-se que os linfomas são um gatilho importante para o desencadeamento de síndrome hemofagocítica. Em um estudo de coorte retrospectiva, 78 pacientes com HIV foram estudados, nos quais 6 evoluíram com LHH, dos quais 3 tinham Linfoma de Hodgkin. Esse estudo demonstrou maior relação da LHH em pacientes com HIV e linfoma, sendo o LH o grupo mais frequentemente acometido. Em outra coorte que avaliou pacientes adultos com LHH foi observado que 57% dos pacientes apresentavam uma doença hematológica de base, dentre os quais os LNH foram a causa mais comum e os LH representaram 11% dos casos. Casos semelhantes como o presente são relatados na literatura, presumindo correlação da LHH, doenças linfoproliferativas e contagem de CD4+. A base do tratamento nesses casos são corticoide e quimioterapia, porém devido a gravidade dos pacientes no momento do diagnóstico, esquemas quimioterápicos mais intensos muitas vezes não são possíveis, o que pode comprometer a resposta ao tratamento, e aumentar o risco de óbito. **Conclusão:** Doenças linfoproliferativas, em especial o Linfoma de Hodgkin, estão associadas a maior risco de desenvolvimento de LHH em pacientes HIV+. Nosso caso demonstra a importância da investigação de citopenias graves em pacientes HIV+, a qual a LHH deve fazer parte dos diagnósticos diferenciais.

DERMATITE FLAGELADA INDUZIDA POR BLEOMICINA EM PACIENTE COM LINFOMA DE HODGKIN: RELATO DE CASO

SN Ravazoli^a, PB Assis^a, AFA Santana^b,
IC Scharff^c, WF Silva^c, GC Marques^b,
JGR Ferreira^b, DB Soares^a, MGA Oliveira^a,
IR Manzoli^a

^a Centro Universitário Maurício de Nassau
(UNINASSAU), Cacoal, RO, Brasil

^b Centro Universitário São Lucas, Porto Velho, RO,
Brasil

^c Hospital Regional de Cacoal (HRC), Cacoal, RO,
Brasil

Introdução: O linfoma de Hodgkin (LH) caracteriza-se como um tumor originado no sistema linfático, oriundo da transformação clonal de células B em malignas, podendo se disseminar pelo sistema linforreticular. O diagnóstico é realizado por meio de exames laboratoriais, da biópsia de gânglios linfáticos e da medula óssea. O tratamento de primeira linha se dá pelo uso da Bleomicina, antibiótico glicopeptídico com atividade antitumoral, entretanto, tal fármaco possui efeitos adversos importantes que devem ser relatados, dentre eles a dermatite flagelada (DF), uma forma peculiar de hiperpigmentação de aspecto linear resultante do processo inflamatório. **Objetivo:** Relatar o caso de uma paciente portadora de linfoma de Hodgkin com evolução para dermatite flagelada consequente ao tratamento com bleomicina. **Materiais e métodos:** Trata-se de uma análise descritiva de um relato de caso e revisão bibliográfica a partir das bases de dados PubMed, Biblioteca Eletrônica Científica Online (SciELO) e protocolos do Ministério da Saúde. **Relato de caso:** Paciente feminina de 35 anos, diagnosticada com linfoma de Hodgkin em tratamento inicial com protocolo ABVD, relata que após primeiro ciclo utilizando bleomicina surgiram lesões hipercrômicas e hiperqueratóticas, com espessura de pele aumentada nas extremidades, em mãos e pés. Relata que após tocar a mão em algum local inicia-se um prurido, com evolução com uma lesão escurecida, elucidando um diagnóstico de dermatite flagelada por bleomicina. Apresentou melhora das lesões com tratamento à base de dexametasona tópica e ureia 10%. Aos exames, PET-CT indisponível na unidade e com TC interin com massa mediastinal. Foi mantido o uso de bleomicina e realizado 4 ciclos para o tratamento do linfoma. Paciente com melhora dos sintomas e com plano para realizar exames complementares e acompanhamento com hematologista. **Discussão:** O metabolismo da Bleomicina, fármaco utilizado para o tratamento do LH, é realizado pela enzima hidrolase responsável pela produção de radicais livres que rompem as cadeias de DNA das células cancerígenas gerando morte celular. O acúmulo de hidrolases produz uma resposta inflamatória intensa que pode resultar em reações adversas como estomatite, mucosite, anorexia, pneumonite intersticial aguda ou crônica, fibrose pulmonar, hiperqueratose, alopecia, alterações do leito ungueal e a dermatite flagelada. Sob esse viés, a DF apesar de pouco documentada, é uma forma peculiar de hiperpigmentação de aspecto linear,

que geralmente acomete tronco, dorso, superfície palmar e plantar. **Conclusão:** Tendo em vista os argumentos supracitados, conclui-se que a bleomicina é considerada uma droga citostática com potencial desencadeador de efeitos adversos, incluindo dermatite flagelada, sendo assim, é indubitável a necessidade de reconhecimento precoce de possíveis efeitos adversos da bleomicina, para instituição terapêutica adequada, afim de favorecer a continuidade da terapia antitumoral.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.625>

LINFOMA DE HODGKIN – A EXPERIÊNCIA DO SERVIÇO DE HEMATOLOGIA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DAS FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU – UNESP

LP Menezes, MT Souza, IA Campinas, RO Coelho, BB Cal, ME Pelicer, BB Arnold, ACB Sibar, TSP Marcondes, RD Gaiolla

Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Botucatu, SP, Brasil

Introdução: O linfoma de Hodgkin (LH) apresenta grande potencial curativo. No entanto, até 30% dos pacientes podem apresentar recidivas, especialmente aqueles em estágio avançado. A despeito dos avanços no tratamento com diretrizes baseadas na resposta ao PET-CT, propostas de intensificação de tratamento e incorporação de novas moléculas ao cenário de primeira linha, a abordagem do paciente com LH no Brasil ainda é muito heterogênea, especialmente no sistema público de saúde, aonde o acesso ao tratamento e à tecnologia é restrito. Apresentamos a experiência de tratamento do LH em um Hospital Universitário do no Sistema Único de Saúde e de grande abrangência populacional no interior estado de São Paulo. **Método:** Estudo de coorte retrospectivo incluindo todos os pacientes diagnosticados no Serviço de Hematologia do HCFMB entre 2009 e 2020. **Resultados:** Foram incluídos 83 pacientes, com idade mediana de 32 anos (16-79) sendo 18 (21,6%) acima de 60 anos e 53% sexo masculino. O tempo mediano entre início dos sintomas e primeira consulta foi de 5 meses (1-24). Ao diagnóstico, 26% apresentavam bulky mediastinal, 65% sintomas B e a maioria em estágio avançado (21% estágio III e 31% estágio IV). Na estratificação por grupos de risco 9% eram precoce favorável, 28% intermediário e 63% avançado. ABVD foi o tratamento de escolha em 84% e AVD em 14,5% e apenas um paciente não recebeu tratamento. 83% atingiram resposta completa e 7% resposta parcial. Radioterapia foi realizada em 47% dos casos, a maioria em estágio precoce e com dose mediana de 36Gy. A mediana de seguimento é de 67 meses (1-167), com sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG) estimadas aos 5 anos de 75,6% e 89%, respectivamente. Quando estratificados por grupos de risco a SLP aos 5 anos é de 100%, 95,7% e 62,8% ($p=0,021$) e a SG é de 100%, 95,7% e 84% para precoce, intermediário e avançado, respectivamente ($p=0,59$). A análise multivariada ajustada para estratificação de risco, idade, sexo e tempo de sintomas mostrou a idade como fator

de risco independente para menor SG. Seis pacientes (7%) faleceram durante o tratamento, a maioria por infecção. **Discussão e conclusão:** Apresentamos dados de 11 anos de experiência de um Hospital Universitário referência em Onco-Hematologia e que realiza tratamentos exclusivamente pelo SUS. Destaca-se que a maior parte dos pacientes se encontra em estágio avançado, com sintomas B e em categoria de alto risco ao diagnóstico. Há uma alta frequência de pacientes acima de 60 anos que perfazem 21,6% da coorte. Embora a radioterapia seja mais prevalente nos estádios precoces, a dose mediana praticada é superior àquela recomendada pelos *guidelines* internacionais. Os desfechos de SLP são excelentes e comparáveis para os estádios precoce e intermediário. Estádios avançados apresentam SLP significativamente inferior aos 5 anos. A SG não apresenta diferença estatística entre os grupos de risco, embora numericamente seja inferior no estágio avançado e isso pode ser explicado pelo menor tamanho amostral da coorte estudada. O perfil de pacientes do HCFMB é compatível com aquele descrito no Registro Brasileiro de Linfoma de Hodgkin. A análise de casuística própria é de grande importância para o conhecimento da realidade do serviço e para que sejam propostos adequações e investimentos em ações de mudança.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.626>

SÍNDROME DE VANISHING DO DUCTO BILIAR EM LINFOMA DE HODGKIN CLÁSSICO: RELATO DE CASO

IAS Plentz, BM Borges, FC Domingos, GF Colli, IZ Gonçalves, IA Siqueira, MB Carneiro, NS Castro

Hospital de Câncer de Barretos, Fundação Pio XII, Barretos, SP, Brasil

Objetivo: Relatar o caso de um paciente portador de linfoma de Hodgkin (LH) clássico que evoluiu com Síndrome do desaparecimento do ducto biliar (Síndrome de Vanishing), a partir de informações obtidas em revisão de prontuário e revisão de literatura. **Relato de caso:** Paciente M.L.F, masculino, 39 anos, iniciou acompanhamento com a equipe de hematologia com quadro de linfonodomegalia cervical à esquerda de início há 1 ano com aumento progressivo, associado a fraqueza, dispnéia, hiporexia, sudorese e febre. Realizou biópsia excisional de linfonodo com diagnóstico de LH clássico esclerose nodular. Evoluiu com piora do quadro clínico associado a icterícia. Realizado exames laboratoriais e de imagem evidenciado hiperbilirrubinemia sem fator obstrutivo, compatível com a hipótese de Síndrome de Vanishing. Paciente necessitou de internação hospitalar com suporte intensivo e melhora do quadro após início de quimioterapia com ABVD conforme protocolo institucional com dose ajustada para função hepática, teve alta hospitalar e mantém tratamento ambulatorial. **Discussão:** A síndrome de Vanishing é caracterizada pelo desaparecimento dos ductos biliares intra-hepáticos levando a colestase, na ausência de infiltração direta por células de linfoma, sendo desencadeada por danos hepáticos mediados por citocinas liberadas pelo LH, considerada uma

manifestação paraneoplásica. É uma condição rara e ainda pouco compreendida, de alta letalidade. O tratamento pode ser desafiador, já que pode se fazer necessário redução da dose de quimioterapia em casos de insuficiência hepática. Embora a insuficiência hepática seja a principal causa de mortalidade nesses casos, há pacientes que apresentam remissão completa da doença e melhora da função hepática com o tratamento do linfoma. **Conclusão:** Este relato enfatiza que o LH pode se apresentar de diversas formas e acompanhado de síndromes paraneoplásicas, incluindo alteração hepática.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.627>

RELATO DE CASO: LINFOMA DE HODGKIN COM MÚLTIPLAS RECIDIVAS

LM Lorenzini^a, VT Almeida^a, MFL Pezzi^a,
AH Schuck^a, TS Hahn^a, LV Calderan^a,
BK Losch^a, EW Silva^a, KCN Corbellini^b,
A Kittel^b, ACF Segatto^b

^a Universidade de Caxias do Sul (UCS), Caxias do Sul, RS, Brasil

^b Hospital Geral de Caxias do Sul, Caxias do Sul, RS, Brasil

Introdução: Linfoma de Hodgkin (LH) representa aproximadamente 7% dos cânceres infantis no Brasil. A maioria das crianças (80%) com LH apresenta linfadenopatia indolor, geralmente cervical, supraclavicular ou axilar. Apesar de ser uma neoplasia altamente responsiva, com quase 70% dos pacientes curados após quimioterapia de primeira linha, 10 a 20% dos pacientes sofrem de doença recidivante ou refratária. **Objetivo:** Relatar um caso de linfoma Hodgkin com três recidivas. **Relato de caso:** Paciente masculino, 6 anos, encaminhado ao hospital terciário em fevereiro de 2019, por linfonodomegalias em região cervical, sem nenhum outro sintoma associado, além de elevação de LDH: 604, anemia leve e leucocitose com predomínio de neutrófilos maduros. Seguiu-se com exames radiográficos, os quais evidenciaram múltiplas linfonodomegalias distribuídas ao longo das cadeias linfonodais cervicais bilateralmente, além de múltiplos linfonodos mesentéricos proeminentes. Realizada biópsia de linfonodo cervical com resultado de linfoma de Hodgkin subtipo esclerose nodular. Iniciou tratamento com 6 ciclos de AVD, tendo recidiva da doença após 6 meses, necessitando de tratamento de resgate com 4 ciclos de DHAP associado a 25 sessões de radioterapia devido a persistência de doença em escápula direita. É realizada uma coleta de células tronco (07/20) e o paciente termina radioterapias em novembro de 2020. É evidenciado nova recidiva, sendo iniciado o protocolo ICE alcançando nova remissão e seguindo com transplante de células tronco hematopoéticas autólogo (auto-TCTH). Todavia, durante acompanhamento após o transplante é evidenciado recidiva em andar superior do abdômen, sendo optado por radioterapia complementar, não apresentando novas lesões desde então. **Discussão:** Nos últimos trinta anos houve uma melhora significativa no prognóstico dos pacientes portadores de LH, a probabilidade de sobrevida livre de doença aos cinco anos de observação é de

aproximadamente 90% para crianças com doença localizada e de 75% para aquelas com doença disseminada. Geralmente, o paciente com linfoma de Hodgkin atingirá uma remissão completa após o tratamento inicial, conquistando o controle da doença a longo prazo. No entanto, a recidiva pode ocorrer em 10-15% dos pacientes com LH de prognóstico favorável e em 15-30% dos pacientes com LH mais avançado. A doença recidivante é definida como aquela que têm reaparecimento três ou mais meses após a obtenção de uma resposta completa. Nesses casos, o objetivo do tratamento é alcançar o controle da doença em longo prazo, limitando a toxicidade e as complicações da terapia. Por isso, a escolha é a quimioterapia de resgate seguida de consolidação com Auto-TCTH, as pessoas que recaem após o transplante constituem um subgrupo de mau prognóstico. **Conclusão:** Dessa forma, para pacientes com LH recidivado, o Auto-TCTH é a principal opção terapêutica. Se o LH recidivar após o transplante, o tratamento deve ser individualizado, buscando aumento da sobrevida e controle da doença com manutenção da qualidade de vida e proporcionando o mínimo de toxicidade ao paciente.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.628>

BRONQUIOLITE OBLITERANTE COM PNEUMONIA EM ORGANIZAÇÃO PÓS USO DE BLEOMICINA EM PACIENTE COM LINFOMA DE HODGKIN

JOR Cassiano^a, ACP Silva^a, ASH Gallotti^a,
KS Marques^a, PMC Neto^b, FAM Oliveira^a,
VLP Figueiredo^a

^a Serviço de Hematologia, Hospital do Servidor Público do Estado de São Paulo (HSPE), Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (IAMSPE), São Paulo, SP, Brasil

^b Serviço de Pneumologia, Hospital do Servidor Público do Estado de São Paulo (HSPE), Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (IAMSPE), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: Apesar dos avanços em arsenal terapêutico, o esquema quimioterápico ABVD permanece como *standard of care* para o tratamento do linfoma de Hodgkin (LH) em primeira linha para a maioria dos pacientes. Entretanto, o emprego da bleomicina cursa com efeitos colaterais indesejáveis e potencialmente graves, fato que corrobora a importância da PET-ínterim e a omissão do uso da mesma nos ciclos subsequentes. Uma das suas principais toxicidades é a fibrose pulmonar, sequela geralmente irreversível e com impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes. **Objetivo:** Apresentar caso incomum, sugestivo de bronquiolite obliterante com pneumonia em organização (BOOP) pós Bleomicina. **Relato:** Masculino, 64 anos, diagnóstico de LH clássico esclerose nodular IIA em ago/2022, localizado desfavorável, tratado com 6 ciclos de ABVD. Durante o tratamento, iniciou quadro de dispneia progressiva e tosse persistente. Avaliado pela pneumologia que realizou teste do degraú, com dessaturação para 91% em ar ambiente, e tomografia

computadorizada (TC) de tórax que evidenciou traves pulmonares fibroatelectásicas e bolhas parasseptais nos ápices pulmonares. Evoluiu com dispneia aos mínimos esforços e no teste do degrau dessaturação para 84%. Nova TC de tórax realizada mostrou consolidações parenquimatosas com opacidades em vidro fosco e espessamento dos septos interlobulares na periferia de ambos os pulmões, além de discreto espessamento difuso dos septos interlobulares e irregularidade pleuro-parenquimatosa dos ápices, sugestivos de BOOP, atribuída à toxicidade pulmonar por bleomicina. Iniciada corticoterapia com prednisona, com boa resposta e resolução completa dos sintomas. **Discussão:** Os fatores de risco relacionados à toxicidade pulmonar da bleomicina são idade, dose cumulativa, insuficiência renal, radioterapia prévia, doença pulmonar subjacente, histórico de tabagismo e uso de filgrastim. A toxicidade fatal é observada mais comumente nos pacientes de maior faixa etária. A triagem pode ser reservada à avaliação dos sintomas e idealmente deve ser realizada uma prova de função pulmonar antes do início do tratamento, que deve ser repetido se houver indicação clínica, sem prazos pré-estabelecidos. Comumente, o que mais se observa é uma pneumonite intersticial que progride para fibrose, podendo ocorrer também pneumonite de hipersensibilidade e insuficiência respiratória fulminante. A fibrose pulmonar pode ser encontrada em 3 a 4% dos pacientes que recebem bleomicina, formas mais leves de toxicidade são relatadas em uma porcentagem muito maior de pacientes. O tratamento das complicações pulmonares é a interrupção da medicação para os pacientes sintomáticos ou que apresentem declínio nas provas de função pulmonar. No caso relatado o padrão de acometimento pulmonar foi BOOP, complicação que é incomum nestes casos, mas com respostas satisfatórias ao uso de corticoides. **Conclusão:** A bleomicina é uma das principais drogas para tratamento de LH, entretanto a toxicidade pulmonar pode ter muitas vezes desfecho desfavorável. A avaliação pulmonar antes do início do tratamento é de suma importância, para guiar a terapêutica e inferir possíveis riscos. O tratamento ainda é controverso, mas há consenso de que a corticoterapia pode ser utilizada na tentativa de melhora sintomática e radiográfica, podendo haver ainda recaída e piora sintomática no desmame da droga.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.629>

DOENÇA LINFOPROLIFERATIVA PÓS-TRANSPLANTE TIPO LINFOMA DE HODGKIN – RELATO DE CASO

NH Dias, GLF Bazurto, PA Guazzelli, DH Catelli, AA Paz

Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS, Brasil

Introdução: A Doença Linfoproliferativa pós-Transplante (PTLD) tipo linfoma de Hodgkin clássico é a forma menos comum de PTLD. **Objetivos:** Expor a evolução clínica de um paciente transplantado renal com esta rara patologia. **Materiais e métodos:** Revisão de prontuário e pesquisa de revisão de literatura nas bases PubMed e LILACS. **Relato de caso:**

Paciente masculino de 41 anos, hipertenso e diabético, transplantado renal por doença desconhecida de doador falecido há 16 anos, procura atendimento por tosse seca e febre de 38°C intermitente há 6 meses, sem perda de peso ou sudorese noturna. Foram realizadas tomografias, que identificaram áreas de atenuação em vidro fosco nos lobos superiores; nódulos pulmonares bilaterais, sendo o maior de 1,6 cm; lesões escleróticas em corpos vertebrais e na bacia; linfonodos mediastinais, axilares e inguinais de até 1,6 cm no menor eixo; baço de 12,5 cm e enxerto renal com 14,2 cm de comprimento (média 12,5 cm em tomografia prévia). Devido aos achados pulmonares, realizou lavado broncoalveolar com biópsia do nódulo pulmonar e com pesquisa de infecção por bactérias, fungos, micobactérias e *Pneumocystis jirovecii*. Não foram evidenciados microorganismos no lavado. Apresentava sorologia negativa para Epstein-Barr vírus. A biópsia pulmonar evidenciou linfoma de Hodgkin clássico infiltrando o parênquima pulmonar. Devido ao aumento do enxerto renal e à lesão renal aguda, foi realizada biópsia renal, que apresentou imuno-histoquímica compatível com distúrbio linfoproliferativo pós-transplante do tipo linfoma de Hodgkin subtipo celularidade mista. Foi também realizada biópsia excisional de linfonodo inguinal que evidenciou linfoma de Hodgkin clássico. Paciente evoluiu com pancitopenia, febre diária, ferritina de até 140 mil e presença de histiócitos em hemofagocitose no medulograma, com diagnóstico de síndrome hemofagocítica secundária ao linfoma. Avaliação da medula óssea identificou infiltração neoplásica. Logo após o diagnóstico, foi optado por iniciar pulsoterapia com dexametasona endovenosa; entretanto, um dia após, com 46 mil plaquetas, evoluiu com hematoma subdural com desvio de linha média de 0,7 cm e hemorragia alveolar, necessitando de suporte ventilatório invasivo. O paciente faleceu por disfunção de múltiplos órgãos. **Discussão:** Nosso caso ilustra uma apresentação rara de PTLD e linfoma de Hodgkin em um paciente transplantado há mais de 10 anos. Constitui um tipo de linfoma de curso mais agressivo e com aumento do envolvimento extranodal. Possui incidência cumulativa em 10 anos de 1,6%. Há uma associação entre a localização do transplante e a distribuição do linfoma, não sendo incomum o linfoma se localizar no enxerto renal e evoluir com disfunção do enxerto. **Conclusão:** Este relato destaca o risco contínuo de linfoma com o tempo pós-transplante e o prognóstico desfavorável do linfoma pós-transplante.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.630>

LINFOMA DE HODGKIN COM APRESENTAÇÃO ATÍPICA EM BEXIGA: RELATO DE CASO

T Siqueira, A Apa, A Monnerat, D Mercante, E Pietro, F Natário, F Nucci, G Ferraz, M Barcelos, M Praxedes

Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ, Brasil

Introdução: O envolvimento extranodal dos linfomas normalmente é um evento que ocorre geralmente em associação com a doença disseminada, sendo mais comum no linfoma

não-Hodgkin (LNH) do que no Linfoma de Hodgkin (LH), mais raro ainda quando este envolvimento é no trato genitourinário. Desta forma, o conhecimento desse padrão de disseminação do LH e suas possíveis formas de envolvimento extranodal, facilita o diagnóstico, o estadiamento e o planejamento do tratamento. **Objetivo:** Relatar caso de entidade atípica de LH manifestando-se em órgão extralinfático, com acometimento em bexiga. **Materiais e métodos/Resultados:** relato de caso. **Caso clínico:** Paciente, 39 anos, LH tipo esclerose nodular III-B, HIV negativo. Apresentava espessamento de bexiga ao diagnóstico, não biopsiada. Fez 1ª linha de tratamento com protocolo ABVD finalizado em julho/22. PET-CT após tratamento demonstrava remissão. Em janeiro/23 iniciou quadro de tontura, náuseas, oligúria e aumento de volume abdominal em hipogástrico. TC de reestadiamento evidenciou hidronefrose bilateral com bexiga espessada e irregular. Após tentativa sem sucesso de passagem de catéter duplo J, evoluiu para diálise por anúria e piora de função renal. Imunohistoquímica de biópsia de bexiga do dia 06/02/23 evidenciou moderado infiltrado leucocitário com presença de eosinófilos, células grandes de permeio positivas para CD30 e células positivas para PAX5 atenuadas. Marcação CD15 e CD45 inconclusivas, compatível com infiltração da bexiga por LH clássico. Liberada 2ª linha de tratamento com protocolo ICE e, após 2º ciclo, paciente evoluiu com melhora importante da função renal e retorno de débito urinário, sendo suspensa diálise. Em nova TC para reavaliação, foi visualizada redução significativa de espessamento da bexiga. Atualmente, aguarda transplante autólogo para seguimento do tratamento. **Discussão:** Existem poucos relatos de casos sobre o linfoma do trato urinário. Quando há acometimento em órgãos extranodais pelo LH, geralmente o envolvimento é associado ao HIV e acontece no sistema nervoso central, tecido musculoesquelético, pleura ou trato gastrointestinal, mas no caso exposto o acometimento foi na bexiga em paciente HIV negativo, o que é uma situação rara. O que poderia ter sido feito neste caso era a abordagem da bexiga no momento inicial do diagnóstico. Caso confirmada a presença do linfoma neste órgão, eventuais alterações evolutivas poderiam ser abordadas de forma mais precoce, evitando possivelmente uma recaída mais grave, como neste paciente que evoluiu para diálise. **Conclusão:** A apresentação extranodal na bexiga foi um cenário clínico incomum na história natural dessa doença, o que pode ser um desafio inesperado para diagnóstico e manejo. Portanto, devemos estar cientes dessas apresentações incomuns para que os quadros sejam investigados de forma correta e em tempo hábil a fim de identificar e evitar complicações secundárias, permitindo planos de terapias apropriadas a serem aplicadas.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.631>

DOENÇA DE HODGKIN: UM OLHAR EPIDEMIOLÓGICO

SVS Peixoto, LFS Azevedo, NFC Junior,
AGD Santos, KOR Borges

*Universidade do Estado do Pará (UEPA), Belém, PA,
Brasil*

Objetivo: Identificar o perfil de internações por doença de Hodgkin na região Norte do Brasil no período de 2013 a 2022. **Material e métodos:** Desenvolveu-se um estudo descritivo, transversal, de abordagem quantitativa, realizado a partir de dados disponibilizados pelo Sistema de Informações Hospitalares (SIH) do Departamento de Informática do SUS (DATA-SUS). Foram incluídas internações por diagnóstico de Doença de Hodgkin (CID 10 – C81) na região Norte do Brasil no período de 2013 a 2022. Os dados foram tabulados e analisados no software Microsoft Excel 2016 considerando as variáveis sexo, raça/cor e idade. **Resultados:** Foram internados durante o período analisado um total de 2223 pacientes. Nota-se prevalência do registro de pessoas com a cor parda (61,8%), seguido de pessoas brancas (14%). No entanto, 17,6 % dos pacientes tiveram a variável raça/cor ignorada. Na variável sexo, observou-se um maior acometimento de indivíduos do sexo masculino, totalizando cerca de 60% dos internados, o sexo feminino representou 40% dos casos. Em relação à distribuição conforme idades, o recorte de faixa etária mais acometida compreende dos 20 a 29 anos representando 19,7% dos casos, seguido de 15 a 19 anos (17,2%), 30 a 39 anos (16%), 10 a 14 anos (14,7%) e 5 a 9 anos com 8,9%. **Discussão:** O perfil da doença de Hodgkin é caracterizado por uma predominância de indivíduos da cor parda, do sexo masculino e com idades entre a segunda e terceira década de vida. Esses dados são consistentes com a literatura existente, com exceção apenas da cor parda, que nesta região aparece em primeiro lugar em relação a outras etnias. É importante considerar a relação desse perfil com as características socioeconômicas da região norte do Brasil, que ainda se encontra em desenvolvimento. Nessa região, o acesso à saúde pode ser prejudicado devido às características geográficas, o que pode dificultar tanto o diagnóstico da doença como a geração de dados epidemiológicos mais fidedignos e precisos. Essas dificuldades no acesso à saúde podem impactar o momento do diagnóstico da doença de Hodgkin, adotadas em tratamentos tardios e, consequentemente, em maiores desafios para o controle e tratamento efetivo da enfermidade. **Conclusão:** Portanto, compreender a doença e o seu impacto no cenário epidemiológico da região, torna-se um fator preponderante para dispor de serviços de assistência em saúde, sobretudo de caráter educacional, para que o diagnóstico seja precoce. Observa-se um processo de negligência quanto à disponibilidade de dados, os quais dificultam a realização de produções científicas, comprometendo a assistência às populações locais.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.632>

RECAÍDA DE LINFOMA DE HODGKIN EM SISTEMA NERVOSO CENTRAL, UMA APRESENTAÇÃO ATÍPICA

AM Carvalho, IA Pessoa, BL Souza, MHFP Silva, AS Lima, MJS Vasconcelos, JF Lopes, PR Fonseca, SLAP Filho, WGG Fischer

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

Objetivo: Relatar uma apresentação rara de recaída de linfoma de Hodgkin (LH) em sítio extranodal atípico. **Material e métodos:** As informações deste trabalho foram obtidas da revisão do prontuário e revisão da literatura. **Relato de caso:** Homem, 50 anos, portador do vírus HIV em uso de TARV, com carga viral indetectável, e diagnóstico recente de tuberculose pulmonar em tratamento, foi diagnosticado em novembro de 2021 com LH clássico subtipo esclerose nodular estadio IVB, com infiltração neoplásica de fígado, baço, pulmão e medula óssea, confirmados por biópsia. Iniciou tratamento quimioterápico em janeiro/2022 com ABVD, sendo omitida bleomicina após dois ciclos, devido a PET-CT interim evidenciando resposta completa. Finalizou o tratamento de seis ciclos em julho/2022 com PET-CT final sem lesões hipermetabólicas. Dois meses após o fim do tratamento, apresentou crise convulsiva inédita. Ressonância magnética de encéfalo evidenciou lesão heterogênea subcortical parieto-occipital à esquerda, sendo aventada como principal hipótese causas infecciosas/granulomatosas. Realizada internação e tratamento empírico para infecções oportunistas devido aos achados de meningite linfomononuclear e hiperproteínoorraquia. Apesar do tratamento, o paciente recorreu com novas crises convulsivas e manutenção da lesão encefálica, sendo procedida a realização de biópsia cerebral com achado de parênquima com denso infiltrado constituído, na sua maioria, por células linfoides maduras. Em meio às células linfoides, de aspecto reacional, haviam várias células volumosas, algumas binucleadas, de citoplasma basófilo, núcleos ovalados, cromatina granular e nucléolo único e proeminente, levemente eosinófilo (células de Reed-Sternberg) com expressão forte de CD30 e, em menor quantidade, CD15 e EBV-LMP, como também fraca expressão para PAX-5, compatível com infiltração cerebral por LH. O paciente evoluiu com rebaixamento de nível de consciência e foi a óbito antes do início da terapia de resgate para a neoplasia hematológica. **Discussão e conclusão:** O LH é uma neoplasia linfóide caracterizada por células de origem B neoplásicas, por vezes apresentando uma morfologia de célula binucleada com nucléolos proeminentes, denominadas de células de Reed-Sternberg, entremeadas por infiltrado inflamatório reacional. Corresponde a aproximadamente 10% dos casos de linfoma e é mais comum em adultos jovens. Pode estar associada ao HIV, condição na qual praticamente todos os casos também estão associados à infecção pelo EBV. A apresentação típica envolve linfonodomegalias, com predomínio em região cervical, de crescimento progressivo lento, o envolvimento de linfonodos mediastinais também é bastante comum, ocorrendo em mais da metade dos pacientes, não sendo incomum a presença de grandes massas mediastinais encontradas ao exame de imagem. Também é comum a ocorrência de sintomas constitucionais,

como febre, perda de peso e sudorese noturna, além de prurido generalizado, que pode preceder o diagnóstico do linfoma em meses. O envolvimento direto do sistema nervoso central é raro, ocorrendo em menos de 0,5% dos casos. O relato objetiva enfatizar que, apesar de apresentação rara, a infiltração cerebral pode ocorrer e deve ser considerada no diagnóstico diferencial de lesões encefálicas, em especial em paciente com histórico pessoal da doença, com fins de não se atrasar a propedêutica adequada para o diagnóstico e tratamento.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.633>

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DO LINFOMA DE HODGKIN DE 2013 A 2023 NO BRASIL

CO Costa, AFC Fernandes

Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil

Introdução: O câncer ocupa atualmente o ranking das principais causas de morte no mundo. Os cânceres de origem hematológica vêm apresentando um aumento no número de casos, dentre eles o Linfoma de Hodgkin vem ganhando destaque. O motivo do surgimento desta doença ainda não está totalmente esclarecido, mas sabe-se que é uma doença adquirida de etiologia multifatorial. **Objetivo:** Identificar o perfil epidemiológico do Linfoma de Hodgkin no Brasil no período de 2013 a 2023. **Métodos:** Estudo descritivo de abordagem quantitativa, sendo extraído os dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde - DATASUS do período de 2013 a 2023 em âmbito nacional. **Resultados:** Nos últimos dez anos houve um total de 19.263 casos novos dessa neoplasia no país, sendo o sexo masculino correspondente ao maior número dos casos com 10.516 casos seguido do sexo feminino com o total de 8.747 casos. Em relação às regiões do país, verifica-se uma diferença regional no número de casos diagnosticados nos últimos dez anos. A região sudeste ocupa o primeiro lugar com 8.359 casos diagnosticados, a região nordeste segundo lugar com 4.449 casos diagnosticados, a região sul o terceiro lugar com 4.076 casos diagnosticados, seguidos de centro-oeste com 1.351 casos e norte em último com 1.028 casos diagnosticados. As diferenças nos números podem estar relacionadas a fatores como: dificuldade na identificação dos sintomas da doença, acesso limitado aos serviços de saúde e a exames diagnósticos, diferença no número de serviços de oncologia dentre as regiões, entre outros fatores. Em relação a modalidade de tratamento, a quimioterapia é a modalidade de tratamento mais utilizada para esta neoplasia em 17.285, seguida de radioterapia com 1.369 registros, seguido de cirurgia em 602 registros. Dentro do período em estudo, observa-se o crescimento no número total de diagnósticos novos, em 2013 houve 1.795 casos diagnosticados e em 2022 houve 1.898 casos diagnosticados. No primeiro semestre de 2023 de forma parcial houve o registro de 424 diagnósticos no país. O aumento no número de diagnósticos desta neoplasia pode estar relacionado com ações de mobilização do poder público e dos profissionais de saúde com foco no reconhecimento de sinais e sintomas sugestivos da

doença, ações para o diagnóstico precoce e tratamento em tempo oportuno. Conhecer o perfil epidemiológico desta neoplasia possibilita alocação de recursos logísticos, econômicos e humanos de forma equânime.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.634>

SÍNDROME MIASTÊNICA SECUNDÁRIA AO USO DE INIBIDOR DE PD1 EM LINFOMA DE HODGKIN REFRATÁRIO, RELATO DE UM CASO

MHFP Silva, AS Lima, AM Carvalho, PR Fonseca, IA Pessoa, WGG Fischer, SLAP Filho

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto (HCFMRP), Universidade de São
Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

Objetivo: Relatar um efeito colateral raro em paciente em uso de inibidor de PD1 para tratamento de linfoma de Hodgkin R/R. **Material e métodos:** As informações deste trabalho foram obtidas a partir da revisão do prontuário e revisão da literatura. **Relato de caso:** Feminino, 24 anos, diagnosticada com linfoma de Hodgkin clássico, subtipo esclerose nodular em junho de 2018, tendo recebido tratamento com seis ciclos de ABVD com PET final evidenciando escore de Deauville 5, e confirmada refratariedade com biópsia de lesão hepática. Foi procedido tratamento de resgate com esquema DHAP e IGEV e transplante de medula autólogo após, entretanto, em PET de seguimento após 12 semanas do TMO, foi evidenciado escore 5 de Deauville e demonstrada a refratariedade em biópsia de linfonodo. Optado por tratamento com brentuximabe vedotina, com nova evidência de progressão clínica confirmada por biópsia, sendo assim, foi iniciado tratamento com nivolumabe. Paciente fez uso de tal medicação a cada 3 semanas por 12 ciclos, quando procurou atendimento clínico de urgência com queixa de ptose palpebral bilateral, diplopia e retenção urinária com início há 1 semana. Realizada RNM de encéfalo e coluna que não demonstrou alterações estruturais. Devido à provável relação do quadro com a imunoterapia, foi suspenso o tratamento com nivolumabe e iniciado corticoterapia em dose imunossupressora e piridostigmina. Ao longo de 4 semanas paciente apresentou melhora importante da sintomatologia. A eletroneuromiografia foi solicitada posteriormente, quando paciente já se encontrava em uso de corticoterapia, não evidenciando alterações dignas de nota. **Discussão:** O linfoma de Hodgkin é uma neoplasia linfóide caracterizada pela presença de células de origem B neoplásicas que sabidamente apresentam ótima resposta com tratamento quimioterápico, entretanto, uma parcela menor de indivíduos necessitará de terapia de resgate, sendo os inibidores de checkpoint, opções cada vez mais utilizadas na prática clínica, visto boa efetividade e tolerabilidade. No seguimento dos pacientes em uso de inibidores de checkpoint, foram notadas taxas aumentadas de eventos colaterais relacionados à autoimunidade, até então, pouco corriqueiros na quimioterapia convencional. A maioria dos efeitos colaterais são facilmente manejados e não requerem suspensão definitiva de terapia, entretanto, outros podem causar uma morbidade inaceitável impedindo a continuação do tratamento. De acordo com a literatura, a miastenia gravis é um evento que pode ocorrer secundariamente ao uso

dessa classe de medicação, sendo reportado em 1,2% dos indivíduos que foram expostos ao tratamento. Entretanto, deve-se realizar toda a propedêutica para afastar causas alternativas, como infecções, doenças metabólicas, e endocrinológicas. Quando relacionado aos inibidores de checkpoint, há relatos de que a maioria dos casos ocorreu nas primeiras 6 semanas de terapia, sendo dois terços considerados graves. **Conclusão:** O presente relato, tem como objetivo enfatizar que os inibidores de checkpoint apresentam perfil de toxicidade diferente do observado em quimioterapias convencionais, sendo mais frequente a presença de fenômenos autoimunes, dentre eles as síndrome miastênica, que deve ser suspeitada em paciente com ptose e diplopia.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.635>

EFEITO DA BLEOMICINA EM LINFOMA DE HODGKIN CLÁSSICO: ESTUDO RETROSPECTIVO

JL Vendramini^a, JFDCL Casas^a, GF Mendes^a,
RLB Lacerda^a, NCD Amaral^a, EMS Kroger^b,
JMTPD Nascimento^b, FL Nogueira^{a,b},
SSS Araújo^a, PHFDCL Casas^{a,b}

^a Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG),
Belo Horizonte, MG, Brasil

^b Hospital Luxemburgo (HL), Belo Horizonte, MG,
Brasil

Introdução: Desenvolver novas terapias para Linfoma de Hodgkin Clássico (LHc) que mantenham eficácia e não aumentem toxicidade são alvo de vários estudos, como RATHL e ECHELON. Buscando alternativas à Bleomicina, já houve tentativas de diminuir doses ou substituir por Brentuximab ou Nivolumab. Entretanto, ensaios clínicos comparando ABVD e AVD são eticamente impossíveis, já que a omissão dessa droga sem a substituição por outra pode prejudicar sobrevida e resposta. A indisponibilidade temporária de Bleomicina no Brasil implicou no uso não opcional da terapia com AVD, o que permitiu realização de comparação retrospectiva quase que exclusiva entre os tratamentos supracitados. Assim, o objetivo desse trabalho é comparar eficácia e toxicidade de LHc entre os esquemas ABVD e AVD em pacientes do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG) tratados entre 2014 e 2020 e pacientes do Hospital Luxemburgo (HL) tratados entre 2018 e 2020. **Métodos:** O presente estudo, observacional e retrospectivo, selecionou pacientes diagnosticados com LHc por meio de exames anatomopatológicos e imunohistoquímicos do HC-UFMG e do HL. Os critérios de elegibilidade incluem pacientes com pelo menos um ciclo de tratamento com ABVD ou AVD entre 2017 e 2020 e excluem pacientes cuja quimioterapia se afastou do protocolo. Os dados foram coletados de prontuários de ambos hospitais mediante questionário padronizado. **Resultados:** O estudo incluiu 46 pacientes, sendo 24 tratados no esquema AVD e 22 no esquema ABVD. Os pacientes foram distribuídos balanceadamente por sexo, idade e grupo histológico. Em relação ao grupo ABDV, o grupo AVD teve 11.0% a mais de casos considerados avançados e 15.6% a mais de pacientes

com sintomas B, sendo essas duas características associadas a pior prognóstico. A avaliação da resposta ao tratamento foi feita por meio de PET/CT e 90.9% dos pacientes do grupo ABVD e 83.3% do grupo AVD apresentaram resposta completa. 9.1% do grupo ABVD e 20.8% do grupo AVD apresentaram refratariedade ou recaída, recebendo outras terapêuticas adequadas. Nenhum caso de recaída foi relatado após terceira linha. No grupo ABVD, a sobrevida livre de progressão em 3 anos foi de 95.4% e no grupo AVD de 78.8% ($p > 0.05$), o que corresponde a um risco 186% maior de progressão, recaída ou morte em pacientes tratados pelo esquema AVD em relação ao ABVD. A sobrevida global em ambos os grupos foi de 100%. **Discussão:** O estudo apontou diferença de sobrevida livre de progressão de 95.4% contra 78.8% em pacientes, respectivamente, com esquema ABVD e AVD. Essa diferença, apesar de estatisticamente insignificante devido ao tamanho amostral, levanta a hipótese de que a omissão da Bleomicina pode minimizar a eficácia do tratamento, trazendo maiores riscos de progressão, recaída e morte. No entanto, mesmo com essas consequências, todos os pacientes foram eficazmente manejados com as terapias de resgate, com sobrevida global (em 3 anos) de ambos os grupos igual a 100%. **Conclusão:** O estudo aponta que a omissão da Bleomicina do regime ABVD pode gerar desfechos negativos para o paciente. Com a excentricidade da situação de indisponibilidade da Bleomicina no Brasil, o estudo apresenta relevância e pode ser base para trabalhos mais amplos, com expansão da coleta de dados do tratamento de LHc nos serviços de saúde brasileiros.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.636>

USO DO PROTOCOLO R-GEMOX COMO OPÇÃO TERAPÊUTICA PARA O TRATAMENTO DE LINFOMA DE HODGKIN, SUBTIPO PREDOMINÂNCIA LINFOCÍTICA NODULAR: RELATO DE UM CASO BEM SUCEDIDO

GH Silveira, ALRAC Sipolatti, GDC Spelta, RR Lima, GBG Oliveira, CC Stanzani, O Baiocchi, P Bachour

Hospital Meridional, Vitória, ES, Brasil

Introdução/Objetivos: Relato de caso de linfoma raro, que foi tratado com protocolo nunca utilizado anteriormente para este tipo de neoplasia. Com o sucesso do tratamento, nosso objetivo é colaborar com a comunidade médica, enriquecer a literatura e trazer novas alternativas terapêuticas para os pacientes. **Material e métodos:** Coleta dos dados clínicos na Unidade de Hematologia do Hospital Meridional e levantamento em prontuário das provas laboratoriais, exames especializados e revisão do tema na literatura. **Resultados:** Paciente hoje com 73 anos, em maio/2012 teve o diagnóstico de linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) IISB IPI=2. Recebeu 8 ciclos de R-CHOP + radioterapia, finalizando o tratamento em 21/03/13 com remissão completa da doença. No fim de 2021 suspeitou-se de recidiva do LDGCB. Foi realizada nova biopsia de linfonodo abdominal, porém em 07/02/22 definiu-se o diagnóstico como linfoma de Hodgkin não clássico,

subtipo predominância linfocítica nodular (LHPLN), estágio IV. **Discussão:** Como o LHPLN é o subtipo histológico mais raro do linfoma de Hodgkin (LH), não existe consenso sobre a melhor terapia nos estádios avançados. O protocolo ABVD é comumente aplicado como extrapolação da literatura do LH clássico, contudo, há relatos de que a recidiva com o ABVD é alta, com maior eficácia observada em regimes que contenham agentes alquilantes. A escolha da nova terapia foi um desafio, pois a paciente já havia recebido a dose máxima de antraciclina no tratamento anterior. Além disso também já havia usado agente alquilante e doses adicionais poderiam predispor à mielodisplasia e leucemia mieloide aguda. Por ser idosa e frágil, também não era candidata a transplante de medula óssea. Optamos pelo protocolo R-GemOx (rituximab, gencitabina e oxaliplatina) que, pela nossa revisão da literatura, nunca havia sido utilizado no tratamento de LHPLN, porém tem eficácia comprovada contra linfomas não Hodgkin de células B, com perfil de toxicidade bastante aceitável. Nesse tipo de linfoma, em casos refratários ou recidivados, a taxa de resposta global variou entre 61 a 83% e taxa de resposta completa foi de 44 a 50%, com taxa de sobrevida livre de eventos em 2 anos de 43% e sobrevida global de 66%, respectivamente, sobrevida livre de progressão em 42 meses de 28%, com sobrevida global de 37%. Também demonstrou boa ação no controle do linfoma de Hodgkin clássico com taxa de resposta global de 71% e completa de 38%. Dessa forma, a paciente recebeu 8 ciclos de R-GemOx entre 18/03/22 a 12/08/22 e obteve resposta completa que se mantém até a presente data. **Conclusão:** A paciente foi tratada com sucesso com protocolo de imunoquimioterapia nunca relatado anteriormente para esse tipo de neoplasia, com resultado animador. Assim, acreditamos que nossa contribuição possa ajudar comunidade médica e outros profissionais ao se depararem com casos semelhantes e servir como hipótese para realização de estudos prospectivos mais robustos que possam definir o melhor tratamento do LHPLN.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.637>

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E EPIDEMIOLÓGICAS DA DOENÇA DE HODGKIN EM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO NO RECIFE

RGM Teixeira, MFH Costa, MCB Correia

Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

Introdução: A doença de Hodgkin (DH) caracteriza-se por ser uma malignidade dos linfócitos B, que se tornam grandes, multinucleadas, com duplo núcleo e inseridos em um microambiente rico em elementos figurados do sistema imune e seus efetores. A doença ainda tem sua etiologia desconhecida, porém é postulado que o vírus Epstein barr cumpra algum papel na sua patogênese. Com relação a estudos populacionais que elencam características clínicas do curso da doença, é presente no meio científico dados acerca de populações com ancestralidade europeia, população europeia e estadunidense propriamente dita e algumas referências

nacionais que se limitam a análise de dados das regiões sul e sudeste do país, o que deixa a desejar no tocante ao estudo populacional de características clínicas e epidemiológicas em uma amostra que não seja esta. Sendo assim, o presente estudo se assenta no pragmatismo e na objetividade e se debruça sobre a análise de dados epidemiológicos da doença de Hodgkin em um hospital universitário na região metropolitana do Recife, tendo por objetivo definir aspectos epidemiológicos e clínicos de pacientes diagnosticados com linfoma de Hodgkin que foram admitidos e tratados no Hospital das Clínicas da UFPE, caracterizando os achados histológicos ao diagnóstico, determinando as características epidemiológicas e clínicas, caracterizando os tratamentos realizados nos pacientes, definindo os pacientes com refratariedade, definindo os pacientes encaminhados a transplante de medula óssea e analisando os desfechos clínicos após o tratamento. Este é um estudo observacional, transversal, descritivo e retrospectivo, de todos os pacientes com diagnóstico de DH atendidos e acompanhados no Serviço de Hematologia do HC - UFPE de janeiro de 2017 a agosto de 2021. Os dados clínicos de cada paciente foram coletados, retrospectivamente, através dos registros médicos dos prontuários do serviço (físico e eletrônico) durante o atendimento nos ambulatórios e das enfermarias. A amostra dos pacientes é composta por todos os pacientes adultos atendidos no ambulatório de Hematologia e tratados na enfermaria de onco-hematologia do HC-UFPE portadores de DH e que se enquadram nos critérios de inclusão e sendo excluídos os pacientes de acordo com os critérios de exclusão. **Resultados/ Discussão:** Foi encontrado que a maior incidência da doença é na terceira e quarta década de vida, com uma idade média de diagnóstico de 39 anos, de distribuição unimodal. Doença acomete mais o sexo feminino, de situação econômica inativa. A mortalidade geral desses pacientes ficou em 15%. 35% tiveram recidiva da doença e 50% obtiveram remissão. Apenas 10% dos pacientes foram encaminhados para transplante de medula óssea na modalidade de autólogo. 40% dos pacientes realizaram, no primeiro momento das fases do tratamento, o esquema quimioterápico sem bleomicina, diante da falta de abastecimento nacional. Destes, a distribuição de pacientes que atingiram remissão de doença contra pacientes que tiveram recidiva 50%, igual em ambos os cenários, contra uma diferença de 29% em relação aos pacientes que realizaram esquema com a bleomicina inicialmente. 100% dos pacientes apresentaram linfonodomegalia palpável no momento do diagnóstico histológico e 100% dos pacientes obtiveram diagnóstico com o método correto: análise histológica. Com relação a toxicidade e efeitos adversos relacionados ao tratamento, foi encontrado que 42,5% dos pacientes apresentaram neutropenia febril, 17,5% apresentaram pneumonia, 20% apresentaram cardiotoxicidade e 10% apresentaram lesão renal aguda. Óbito foi um desfecho incomum, acometeu 10% dos pacientes. Não foi encontrada menção à presença de agentes virais (HTLV, HIV, Epstein barr etc) em prontuários.

APRESENTAÇÃO ATÍPICA DE LINFOMA DE HODGKIN EM PACIENTE HIV

JC Faccin, ACB Edir, CC Miranda, GRO Medeiros, I Menezes, IS Barbosa, MDC Gonçalves, M Castro, CBDS Sola, SK Nabhan

Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brasil

Objetivo: Relatar um caso incomum de linfoma de Hodgkin em um paciente com HIV. **Caso clínico:** Paciente masculino de 32 anos, portador de HIV desde 2014, em tratamento irregular, procura atendimento por febre, prostração e perda ponderal há 1 mês. Iniciado tratamento para tuberculose após identificação de nódulo pulmonar em tomografia de tórax e teste rápido fracamente positivo na urina. Admitido no nosso serviço em vigência do esquema RIPE e após tratamentos empíricos para citomegalovírus e histoplasmose. Ao exame físico encontrava-se hipocorado, icterico, com baço à 3 cm do rebordo costal além de linfonodo palpável em cadeia cervical (1 cm), axilar direita (1,5 cm) e inguinais bilaterais (1,5 cm). Laboratorialmente, havia pancitopenia com reticulocitopenia, hiperbilirrubinemia direta, aumento de canaliculares e RNI prolongado. Foram substituídas drogas com potencial hepatotóxico e realizadas tomografias, as quais evidenciaram dois nódulos com calcificações periféricas, linfonodomegalia infracarinal hilar à direita (1,2 cm), axilar direita (1,4 cm) e esquerda (1,1 cm) além de esplenomegalia homogênea (17 cm). Realizada biópsia de um dos nódulos pulmonares com resultado inconclusivo. Na avaliação medular, o mielograma e a imunofenotipagem tinham alterações de aspecto reativo e anatomopatológico foi dito hiper celular para idade com grau leve de fibrose além de pesquisa de germes, fungos e BAAR negativas. A imuno-histoquímica revelou proliferação celular atípica focal com presença de raras células de reed-sternberg positivas para CD30 e focalmente para CD15, sugestivo de infiltração medular por linfoma de Hodgkin. O PET-CT apresentava discreto aumento do metabolismo em linfonodos acima e abaixo do diafragma (SUV máx de 3,2 em linfonodo axilar), baço e medula óssea (SUV máx de 4,4) e moderado aumento do metabolismo no canal anal, provavelmente inflamatório (SUV máx de 5,2). Diante das linfadenomegalias pequenas em conjunto com a pancitopenia exuberante e as poucas células de Hodgkin identificadas apenas após revisão de lâmina da medula óssea, optou-se por nova biópsia visto a necessidade de diagnóstico diferencial com doenças oportunistas relacionadas ao HIV. O anatomo-patológico e a imuno-histoquímica do linfonodo axilar descreveram proliferação linfóide atípica compatível com linfoma de Hodgkin clássico, subtipo celularidade mista, tendo sido iniciado tratamento com ABVD por seis ciclos. **Discussão:** Dentre as neoplasias não definidoras de AIDS, o linfoma de Hodgkin é o mais prevalente. Os pacientes com HIV têm risco aumentado de desenvolver a doença comparados à população geral. Também estão mais comumente associados à doença avançada no momento do diagnóstico, locais incomuns de manifestação e pior evolução. A maioria dos pacientes apresenta linfadenomegalia supra diafragmática e sintomas

sistêmicos estão presentes em apenas um terço dos pacientes. Dentre os tecidos extra nodais acometidos (invasão direta ou disseminação hematogênica) estão o baço, os pulmões, o fígado e a medula óssea. As células neoplásicas constituem a minoria da população celular e uma biópsia inadequada pode não incluir células malignas na amostra, dificultando a definição diagnóstica. **Conclusão:** Relatamos um caso de linfoma de Hodgkin em um paciente HIV cursando com linfadenomegalias pequenas e de baixa captação de FDG no PET-CT, sintomas B pronunciados e invasão medular logo ao diagnóstico, confirmado pelo anatomopatológico da medula óssea e do linfonodo axilar.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.639>

FRAILITY ASSESSMENT IN PATIENTS WITH LYMPHOMA.

TX Carneiro^a, NS Moraes^b, LDS Pimentel^c,
IF Lemos^b, MED Veiga^b, VR Lopes^b

^a Hospital Porto Dias Mater Dei, Belém, Brazil

^b Universidade do Estado do Pará (UEPA), Belém, Brazil

^c Hospital Ophir Loyola (HOL), Belém, Brazil

Introduction: The American Society of Clinical Oncology (ASCO) endorses the routine use of comprehensive geriatric assessment, with an emphasis on frailty, to uncover vulnerabilities not discerned in standard clinical evaluations. In elderly patients with lymphoma, dose adjustments of antineoplastic treatments are often made with the aim of mitigating toxicities. **Objectives:** To present two case studies highlighting the use of geriatric assessment in making informed decisions for elderly lymphoma patients. **Methods:** Patients underwent a standard geriatric assessment in an onco-hematogeriatrics outpatient clinic. The protocol utilized the 10-minute Targeted Geriatric Assessment (10-TaGa), assessing social support, health system usage in the past 6 months, falls within the last year, medication count, functionality using the Katz Scale for Basic Activities of Daily Living (ADL), cognition via the 10-Point Cognitive Screener (10-CS), self-perception of health, depressive symptoms using the Geriatric Depression Scale (GDS-4), nutrition based on weight loss over the past year, and gait speed. Each domain contributes 1 point to the assessment. **Results:** Two frail patients diagnosed with Hodgkin's lymphoma and Follicular lymphoma were assessed. The first patient, M.J.F, 79 years old, had osteoporosis and sarcopenia. On the Lawton scale, she demonstrated considerable independence for Instrumental Activities of Daily Living (IADL), scoring 26 out of 27. In the 10-TaGa assessment, she scored 0.45 out of 1, categorizing her at medium risk, showcasing no fall history but reduced gait speed and moderate cognitive impairment. The second patient, M.L.G.D, 87 years old, had a pacemaker, aortic valve transplant, hypertension, and type II diabetes mellitus. Her 10-TaGa evaluation showed cognitive impairment, depressive symptoms, nutritional risk, and reduced gait speed. However, she had no fall history, classifying her as medium risk with a score of 0.35 out of 1. When assessed for IADL using the Lawton scale, the patient exhibited no impairment after

treatment, marking her as independent with 25 points. The first patient was treated with the Bv-AVD protocol, and the second with the R-CVP protocol. Both had chemotherapy dosages reduced based on their geriatric evaluations. Both achieved complete remission with their respective treatments. The first patient had two hospital admissions due to febrile neutropenia during treatment. **Discussion:** The correlation between frailty and prognosis has been highlighted by various studies. For patients with large B-cell lymphoma, frailty has been linked to a worse prognosis and an increased requirement for dosage reduction or treatment delay due to toxicity. In this report, we detail patients with not only advanced age but also frailty syndrome and declines in geriatric domains. This subgroup appears to be of the highest concern regarding treatment-associated toxicity. Protocols based on biological agents and significant reductions in chemotherapeutic agents were used with relative safety. **Conclusion:** Geriatric assessment with specific protocols holds the potential to pinpoint elderly groups at high risk of toxicity during chemotherapy, aiding medical teams in tailoring individualized treatments.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.640>

EXAMES DE IMAGEM PARA DIAGNÓSTICOS DE LINFOMAS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

ACM Pinto, WFR Souza

Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE),
Presidente Prudente, SP, Brasil

Os linfomas são um grupo de doenças malignas que afetam o sistema linfático, sendo essencial o diagnóstico precoce para o tratamento adequado e prognóstico do paciente. Nesse contexto, os exames de imagem desempenham um papel fundamental na identificação e avaliação das lesões linfomatosas. O objetivo deste trabalho é realizar uma revisão integrativa dos principais exames de imagem utilizados no diagnóstico de linfomas, analisando sua eficácia, limitações e avanços recentes. Para isso, foram pesquisados artigos científicos publicados nas últimas 2 décadas em bases de dados como Scientific Eletronic Library Online (Scielo), Pubmed e Google Acadêmico. Os resultados indicam que a tomografia computadorizada (TC), a ressonância magnética (RM) e a PET-CT (tomografia por emissão de pósitrons acoplada à tomografia computadorizada) são os exames mais utilizados para o diagnóstico de linfomas. A TC é eficaz na detecção de linfonodos aumentados de tamanho, enquanto a RM é especialmente útil na avaliação de regiões delicadas e de difícil acesso. A PET-CT, por sua vez, destaca-se na detecção de linfomas agressivos e na avaliação da resposta ao tratamento. Conclui-se que os exames de imagem desempenham um papel crucial no diagnóstico de linfomas, permitindo a identificação precisa da localização, tamanho e extensão das lesões. No entanto, é importante que os médicos estejam cientes das limitações de cada exame e acompanhem os avanços tecnológicos para oferecer o melhor cuidado aos pacientes com linfoma.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.641>

LINFOMA NÃO-HODGKIN

RELATO DE CASO: LINFOMA DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B PRIMÁRIO DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL EM PACIENTE IMUNOCOMPETENTE E APRESENTAÇÃO RADIOLÓGICA ATÍPICA

GKM Grigoletto, RB Cardoso, F Mazotti

Faculdade de Medicina de Marília (FAMEMA),
Marília, SP, Brasil

Objetivo: Contribuir para ampliação do raciocínio clínico em diagnóstico diferencial de lesões cerebrais. Visto que o caso clínico descrito é de incidência rara, acometendo perfil de paciente atípico e de apresentação radiológica atípica. **Materiais e métodos:** Paciente, branco, sexo masculino, 27 anos, brasileiro, motorista de aplicativo, iniciou quadro com cefaleia holocraniana e turvação visual principalmente durante sua atividade laboral, no período noturno. Buscou atendimento com médico oftalmologista e iniciou uso de óculos com lentes de correção de grau, seguiu com os mesmos sintomas, então realizou ressonância magnética de crânio que evidenciou múltiplas lesões cerebrais (lesões nodulares localizadas no ângulo ponto cerebelar bilateralmente, medindo 2,9 x 2,5 cm à direita e 3,2 x 2,6 cm à esquerda, pequena lesão 1,1 x 1,7 cm periaquedutal à direita, lesão 1,8 x 1,6 cm circundando o terceiro ventrículo e outra lesão de 1,5 x 1,3 cm junto próximo ao ventrículo lateral esquerdo). Foi realizado biópsia cerebral e estudo de espectroscopia por ressonância magnética localizada na lesão do ângulo ponto cerebelar esquerda que demonstrou redução do pico de colina e do pico de NAA, sugerindo processo neoplásico. Laudo de anatomopatológico confirmou linfoma maligno de grandes células e imuno-histoquímica confirmou linfoma de células B grandes (CD 20 positivas) com alto índice de Ki-67, compatível com linfoma difuso de grandes células B. Exames de sorologias virais e bioquímica afastou causas de imunossupressão. Estadiamento foi realizado com tomografias computadorizadas com contraste em tórax, abdome total e pelve, todas sem evidência de lesões. Coleta de líquido cefalorraquiano com pesquisa negativa para células neoplásicas. Análise de medula óssea por meio de mielograma e imunofenotipagem, ambas sem evidência de doença. Sendo assim, confirmado linfoma difuso de grandes células B primário de sistema nervoso central. Foi iniciado o protocolo quimioterápico R-MVP (Rituximabe, Metotrexato, Vincristina, Procarbazina) realizado todas as medicações exceto procarbazina devido a indisponibilidade no sistema único de saúde (SUS). **Resultados:** Até o momento já realizou três ciclos de quimioterapia, evoluiu com melhora clínica, segue com suas atividades laborais normalmente, e mesmo diante da alta dose de metotrexato (MTX) não desenvolveu alterações hematológicas e/ou neurotóxicas, portanto sem necessidade de transfusão de hemocomponentes e tratamentos adicionais. **Discussão e conclusão:** Considerando que o tratamento encontra-se em curso, com três ciclos de quimioterapia realizados, os dados clínicos apresentados ainda podem sofrer alterações. O tratamento de indução será

continuado com proposta de transplante de medula óssea no tratamento de manutenção.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.642>

RELATO DE CASO: ASSOCIAÇÃO DE LINFOMA NÃO HODGKIN E PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA IMUNE CRÔNICA

BK Losch^a, FK Tornquist^a, EW Silva^a,
VL Bueno^a, AH Schuck^a, TS Hahn^a, MFL Pezzi^a,
LV Calderan^a, LM Lorenzi^a, RD Lorandi^b^a Universidade de Caxias do Sul (UCS), Caxias do
Sul, RS, Brasil^b Hospital Geral de Caxias do Sul, Caxias do Sul, RS,
Brasil

Introdução: Os linfomas de alto grau são responsáveis por cerca de 50% de todos os casos de Linfomas não Hodgkin (LNH) e englobam diversas variantes, dentre elas, o mais encontrado na população adulta é o LNH difuso de grandes células B. A associação de doenças linfoproliferativas com púrpura trombocitopênica imune (PTI) é classicamente vista em casos de leucemia linfocítica crônica. Contudo, há relatos na literatura de sua apresentação conjunta com LNH. **Objetivo:** Relatar o caso de púrpura trombocitopênica imune crônica precedente ao diagnóstico de linfoma difuso de grandes células B (LDGCB). **Relato do caso:** Paciente de 19 anos, masculino, acompanhava há 3 anos com hematologista por quadro clássico de PTI crônica, o qual costumava apresentar boa resposta à corticoterapia intermitente durante os episódios de trombocitopenia. Todavia, durante um dos ciclos de corticoterapia, iniciou com tosse persistente associada à sudorese noturna e febre. Aventou-se a hipótese de tuberculose pulmonar visto a imunossupressão, mas baciloscopias foram negativas. Dessa forma, foram realizados exames complementares que evidenciaram linfonodomegalias difusas em exames tomográficos, além de pancitopenia. Assim, optou-se por biopsiar um dos linfonodos suspeitos, o qual confirmou o diagnóstico de LNH de grandes células B. Durante a espera pelos resultados imunohistoquímicos, paciente iniciou com lesão renal aguda não oligúrica e distúrbios hidroeletrolíticos compatíveis com síndrome de lise tumoral, sendo realizado manejo conservador em regime de UTI, sem critérios para terapia dialítica. Após melhora, optou-se por instituir protocolo CHOP. Atualmente, segue terapia oncológica sem novos episódios de trombocitopenia ou complicações com necessidade de internação. **Discussão:** A prevalência de trombocitopenia em LNH é incerta, porém ocorre com maior frequência nos subtipos linfoplasmocítico e zona marginal. Nesses casos, a PTI costuma se apresentar durante ou após o diagnóstico. Em contrapartida, quando a trombocitopenia precede os demais achados, como ocorreu neste relato, acredita-se que seja por um linfoma ainda oculto. A fisiopatologia da PTI secundária a doenças linfoproliferativas é desconhecida, mas alguns autores atribuem sua ocorrência à produção de autoanticorpos pelo clone neoplásico ou decorrente da

estimulação antigênica contínua pelo tumor. Ademais, outras citopenias autoimunes podem ocorrer, isoladas ou associadas à PTI, sendo a anemia hemolítica autoimune a mais comum. **Conclusão:** Em suma, as citopenias autoimunes são uma complicação possível de ocorrer nas neoplasias linfoproliferativas. Podendo, inclusive, ser a primeira manifestação da doença. Assim, pacientes com estas manifestações devem ser acompanhados, atentando ao surgimento de sintomas atípicos que possam ser indicativos de malignidades.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.643>

RELATO DE CASO: LINFOMA LINFOBLÁSTICO DE CÉLULAS T

BK Losch^a, FK Tornquist^a, GS Schramm^a,
EW Silva^a, MFL Pezzi^a, LV Calderan^a,
AH Schuck^a, TS Hahn^a, LM Lorenzi^a,
RD Lorandi^b

^a Universidade de Caxias do Sul (UCS), Caxias do Sul, RS, Brasil

^b Hospital Geral de Caxias do Sul, Caxias do Sul, RS, Brasil

Introdução: O linfoma linfoblástico (LLB) representa 1 a 2% dos linfomas não Hodgkin (LNH), ocorre predominantemente entre homens adolescentes e adultos jovens. Em adultos, o LLB de células T representa 90% dos casos, podendo ser associado ou não a leucemia linfoblástica de células T quando houver acometimento medular (mais de 20% de blastos). **Objetivo:** Relato de caso de paciente com linfoma linfoblástico de células T. **Relato de caso:** Paciente do sexo feminino, 27 anos, é encaminhada para hematologista devido à massa mediastinal em exame tomográfico, relacionada a sintomas de astenia, disfagia e inapetência com perda ponderal de 4 kg em 2 meses. Dessa forma, realizou-se biópsia da massa, a qual foi compatível com linfoma linfoblástico de células T (Ki-67 positivo em 70%, CD3 positivo, TdT positivo, PAX5 negativo). Assim, foi optado por iniciar quimioterapia com HiperCVAD. Contudo, após 20 dias de tratamento, a paciente apresentou neutropenia severa, evoluindo para sepse com necessidade de internação em unidade de terapia intensiva (UTI). Houve melhora clínica significativa, seguindo tratamento com HiperCVAD e encaminhada ao serviço de transplante de células tronco hematopoéticas (TCTH) alogênico como plano de consolidação. **Discussão:** A doença costuma se apresentar com linfonodomegalias supra diafragmáticas e/ou massa mediastinal, tendo sintomas B em 50% dos casos. Mais de 80% dos pacientes abrem o quadro em estágio III ou IV de Ann Arbor, com uma evolução bastante variável, podendo progredir rapidamente ou ao longo de meses. O prognóstico costuma ser pior em adultos quando comparado com as crianças. O tratamento é realizado com esquemas poliquimioterápicos, geralmente com protocolo Hyper-CVAD. O rastreamento e profilaxia de sistema nervoso central não é bem esclarecido na população adulta, geralmente sendo realizado caso houver presença de sintomas neurológicos. Em pacientes de alto risco, como o caso, é indicado a realização de TCTH como complementação terapêutica em vistas à

umentar a sobrevida livre de doenças. Os casos refratários apresentam prognóstico reservado, nesses, se possível, é indicado a admissão em ensaios clínicos. **Conclusão:** Dessa forma, pela raridade da doença, falta substrato para evidências científicas robustas. Até o momento, tem se mostrado superior o tratamento da LLB T com protocolos de leucemia linfoblástica aguda ao invés de linfoma não hodgkin, porém, ainda faltam terapêuticas para pacientes com doenças refratárias.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.644>

RELATO DE CASO: LINFOMA MALT DE CECO

TS Hahn^a, VT Almeida^a, AH Schuck^a,
LV Calderan^a, EW Silva^a, LM Lorenzini^a,
BK Losch^a, MFL Pezzi^a, RD Lorandi^b

^a Universidade de Caxias do Sul (UCS), Caxias do Sul, RS, Brasil

^b Hospital Geral de Caxias do Sul, Caxias do Sul, RS, Brasil

Introdução: O linfoma do tecido linfóide associado à mucosa (MALT), pertence ao grupo dos linfomas não-Hodgkin e é considerado uma doença indolente e rara. Dentre as neoplasias malignas encontradas em todo trato gastrointestinal, os linfomas primários apresentam uma ocorrência de 1% a 4%, e entre os tumores colônicos, os linfomas não chegam a superar 1%, sendo o tipo MALT o mais comum. Apesar das opções terapêuticas, a cura ainda não é uma realidade, mesmo assim os pacientes conseguem ter uma boa qualidade de vida com o diagnóstico precoce e tratamento correto. **Objetivo:** Relatar um caso de linfoma do tecido linfóide associado à mucosa (MALT) primário de cólon com complicações hemorrágicas em paciente testemunha de Jeová. **Relato de caso:** Paciente feminina, de 65 anos, testemunha de Jeová, com história de sangramento nas fezes, realizou colonoscopia à qual visualizou tumor no ceco. Realizou colectomia direita videolaparoscópica com linfadenectomia retroperitoneal. Evoluiu com deiscência de anastomose, sendo necessário laparotomia exploratória com ressecção de anastomose e ileostomia protetora. A imunohistoquímica apresentou Linfoma de zona marginal extranodal (MALT) com Ki67 positivo 20%. Por conseguinte, optou-se por realizar 6 ciclos de CVP. No seguimento clínico, a PET CT pós tratamento não evidenciava lesões sugestivas de doença ativa, sendo feita a correção da ostomia, todavia, apresentou complicações hemorrágicas e, devido sua crença, negou a transfusão de sangue. Por esse motivo, foi internada em leito de UTI com hemoglobina de 4,3 g/dL, assim, foi feito uso de eritropoetina e ferro, com boa resposta às medicações, sendo capaz de receber alta hospitalar com níveis toleráveis de hemoglobina. **Discussão:** O conceito de linfoma do tipo associado ao tecido linfóide mucoso foi introduzido por Isaacson e Wright em 1983. O tecido MALT é encontrado habitualmente através dos intestinos na forma de agregados como as placas de Peyer no íleo distal, linfócitos intra-epiteliais e células linfóides na lâmina própria. O desenvolvimento desta patologia no ceco deriva da estimulação antigênica crônica secundária a agentes infecciosos ou

processos autoimunes que ocorrem na mucosa. Essa patologia pode estar associada a várias outras afecções, principalmente as que alteram o sistema imunológico como o HIV, retocolite ulcerativa, doença de Crohn e doença celíaca. Para fazer a distinção entre linfomas primários do cólon e aqueles com envolvimento secundário utilizam-se os Critérios de Dawson, que consistem em: radiografia de tórax normal, ausência de hepatoesplenomegalia ou linfadenopatia superficial, leucograma normal (sem evidências de processo leucêmico) e massa tumoral intestinal com linfadenopatia exclusivamente regional. Podem ocorrer dificuldades em situações de linfomas primários que já se disseminaram, preenchendo os critérios anteriores, exceto para a esplenomegalia e infiltração medular leves. **Conclusão:** Sendo assim, deve-se cogitar a hipótese de linfoma no diagnóstico diferencial de neoplasias do cólon e ter a devida preocupação com seu estadiamento e tratamento. Igualmente, muitas das lesões podem corresponder a linfomas, sendo a utilização da imuno-histoquímica essencial a fim de caracterizar precisamente a lesão e permitir sua abordagem correta.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.645>

AN UPDATED OF PERIPHERAL T-CELL LYMPHOMA PATIENTS REGISTRY OF T-CELL BRAZIL PROJECT: A PROSPECTIVE COHORT ANALYSIS

CS Chiattonne^{a,b}, E Miranda^c, SS Medina^c, RLR Baptista^{d,e}, J Pereira^f, SAB Brasil^b, JV Tavares^g, KZ Cecyn^g, FL Nogueira^h, M Bellossoⁱ, DFC Farias^j, D Borducchi^k, NS Castro^l, S Nabhan^m, PPG Rakdeⁿ, CCG Macedo^o, CC Vilarim^o, M Dias^p, E Negreiros^q, VLP Figueiredo^r, DV Clé^s, R Schaffel^t, RD Gaiolla^u, S Schusterschitz^v, T Fischer^w, GF Silva^x, Y Gonzaga^y, N Zing^z, AD Cunha-Jr^{aa}, JTD Souto-Filho^{ab}, S Mo^a, EFO Ribeiro^{ac}, FB Duarte^{ad}, RR Sousa^{ad}, MAL Matedi^{ae}, MD Pont^{af}, N Hamerschlag^{ag}, G Perini^{ah}, YS Rabelo^{ai}, ND Bueno^{aj}, P Cury^{ak}, A Hallack-Neto^{al}, MT Delamain^{am}, M Federico^{an}, CA Souza^c

^a Hospital Samaritano, São Paulo, Brazil

^b Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa São Paulo (FCMSCSP), São Paulo, Brazil

^c Centro de Hematologia e Hemoterapia (Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, Brazil

^d Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, Brazil

^e Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino (IDOR), Rio de Janeiro, Brazil

^f Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, Brazil

^g Hospital Ophir Loyola (HOL), Belém, Brazil

^h Hospital Luxemburgo (HL), Instituto Mario Penna, Belo Horizonte, Brazil

ⁱ HemoMed, Instituto de Ensino e Pesquisa (IEP), São Paulo, Brazil

^j A Beneficência Portuguesa de São Paulo (BP), São Paulo, Brazil

^k Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), Santo André, Brazil

^l Hospital de Câncer de Barretos, Hospital de Amor de Barretos, Barretos, Brazil

^m Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, Brazil

ⁿ Casa de Saúde Santa Marcelina, São Paulo, Brazil

^o Instituto de Ensino, Pesquisa e Inovação, Liga Contra o Câncer (CECAN), Natal, Brazil

^p Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, Brazil

^q Hospital de Amor Amazônia, Fundação Pio XII, Porto Velho, Brazil

^r Hospital do Servidor Público do Estado de São Paulo (HSPE), Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (IAMSPE), São Paulo, Brazil

^s Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, Brazil

^t Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, Brazil

^u Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Botucatu, Brazil

^v Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, Brazil

^w AC Camargo Câncer Center, São Paulo, Brazil

^x Hospital Aldenora Bello, São Luís, Brazil

^y Instituto Nacional de Câncer (INCA), Brazil

^z Prevent Senior, São Paulo, Brazil

^{aa} Hematology and Oncology Clinics, Cancer Hospital of Cascavel, União Oeste Paranaense de Estudos e Combate ao Câncer (UOPECCAN), Cascavel, Brazil

^{ab} Faculdade de Medicina de Campos (FMC), Campos dos Goytacazes, Brazil

^{ac} Hospital Santa Lúcia, Brasília, Brazil

^{ad} Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Brazil

^{ae} Santa Casa de Belo Horizonte, Belo Horizonte, Brazil

^{af} Centro de Pesquisas Oncológicas de Santa Catarina (CEPON), Florianópolis, Brazil

^{ag} Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE), São Paulo, Brazil

^{ah} Hospital Paulistano, Oncologia Américas, São Paulo, Brazil

^{ai} Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, Brazil

^{aj} Frad Clínica Médica, Santo André, Brazil

^{ak} Clínica São Germano, São Paulo, Brazil

^{al} Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora, MG, Brazil

^{am} Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais
(FCM-MG), Belo Horizonte, Brazil

^{an} University of Modena and Reggio Emilia, Italy

Objectives: T-cell Brazil project started in April 2017 focusing to collecting epidemiological and clinical data from the most frequent subtypes of PTCL, as an ambispective study collected diagnosis data from January 2015 to December 2022. Our goals were to obtain the frequency of subtypes and the clinical and biology characteristic from five Brazilian regions; besides to have a routine pathological revision and to evaluate the Overall Survival (OS), Progression-Free Survival (PFS) in 5 years of follow-up. **Method:** After 39 centers were approved by their Ethical Committee, they registered their cases using the REDcap Platform by Vanderbilt, being 63% public centers. Here, It was just analyzed a Prospective Cohort (PC), with diagnosis date from April 2017 to December 2022, a total of 461 cases. Descriptive analyses, Kaplan-Meier method, Log-Rank test to compare groups and Cox Regression to identify risk factor for OS using IBM-SPSS software v.24. **Results:** The median age was 52 years (18-92); 58% male; Almost 72% had advanced stages, 25% ECOG ≥ 2 ; the distribution of main subtypes was: 30% PTCL-NOS; 18% ALCL, ALK-; 14% ATL; 13% ENKTL-NT; 10.5% AITL; 5% ALCL, ALK+; 9.5% others. A median of follow up of 22 months (0-73), 55% pts were alive and 24-month PFS and OS were 36% and 49%, respectively. OS by main subtypes was 69% ALCL, ALK+; 61% ALCL, ALK; 50% PTCL-NOS; 44% ENKTL-NT; 41% AITL; 27% ATL. Cox regression showed ATL (HR 1.6, $p=0.008$), ECOG ≥ 2 (HR 1.86, $p < 0.0001$) and Ann Arbor Stage III-IV (HR 2.06, $p < 0.0001$) as bad prognosis for OS; whereas for PFS were ATL (HR 1.9, $p < 0.0001$); ECOG ≥ 2 (HR 1.53, $p=0.002$); Ann Arbor Stage III-IV (HR 1.75, $p=0.001$) and B symptoms (HR 1.36, $p=0.02$). **Discussion:** PTCL make up approximately 10-15% of lymphoid malignancies and its frequency varies geographically. In Brazil, mainly due to its vast dimension, data collection has limitations and is subject to bias. This is the first experience cover all over the country, focusing also an educational and of interchanging experience network among the multidisciplinary health team in Brazil. **Conclusions:** Our initial target of 500 pts exceeded, hence the number of prospective cohort is getting close, because we are in a consistency data phase and probably more cases will be available after that. So, it is possible to make analyzes with PC. ATL and ENKTL-NT subtype presented more frequent of all, different of the Occidental countries, but similar with recent data from American Latin.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.646>

ATYPICAL PRESENTATION OF MANTLE CELL LYMPHOMA AS SISTER MARY JOSEPH'S NODULE

JVMF Junior, V Weihermann, LDV Grassi,
GOA Barbosa, RDF Farias, CR Filadelfo,
RD Velasques, VG Rocha

Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, Brazil

Introduction: Mantle cell lymphoma is an uncommon subtype of B-cell lymphoma, affecting more predominantly

men. The most frequent presentation is the classic form, also called nodal. In this variant, lymphadenopathy is common, and splenomegaly may also occur. Peripheral blood involvement is often observed in this disease, presenting as small and medium-sized pleomorphic lymphoid cells with irregular nuclear contours. The absolute lymphocyte count may also be increased. However, presentation as a Sister Mary Joseph's nodule is quite uncommon in this lymphoma. **Case report:** A 57-year-old man, previously hypertensive, reports swelling in the umbilical region, weight loss, fever and night sweats. He presented to an emergency department, where anemia was identified and a hypothesis of umbilical hernia was made. He reports that over the months, the condition progressed, with worsening of the umbilical nodular lesion, reaching 6.6 cm, with erythema and ulceration. In addition, he also refers a progressive increase in abdominal volume, due to the appearance of ascites and splenomegaly, as well as generalized lymph node enlargement. In this context, he was referred to our service for a hematology consultation. In the initial exams, a normocytic normochromic anemia (Hb 7.7 g/dL) was observed, as well as leukocytosis (12160 cells), at the expense of 56% of lymphocytes (in the automated counter). In the peripheral blood smear, pleomorphic lymphoid cells were identified. CT scans were performed, which showed bilateral pleural effusion; multiple abdominal and pelvic retroperitoneal lymph node enlargement, as well as mesenteric lymph node enlargement, in addition to homogeneous splenomegaly and moderate ascites. Signs of diffuse peritoneal thickening were also observed, notably in the lesser omentum. The PET Scan confirmed an increased uptake both in the mesentery and in the umbilical region. **Discussion:** Sister Mary Joseph's nodule occurs in several neoplasms that course with metastatic intra-abdominal disease. However, its occurrence as a signal from mantle cell lymphoma is quite rare, and this is the third description found after reviewing the literature. According to a series of cases with 68 patients, this finding occurs mainly with pancreatic (17.7%), gastric (17.7%), ovarian (16.2%), colonic (10.2%) and endometrial (8.8%). Hematological tumors account for only 7.4% of cases. Extranodal involvement by mantle cell lymphoma occurs mainly in the gastrointestinal tract, in up to about 15% of cases, with colonic involvement being the most prevalent, followed by gastric involvement. In endoscopic findings, the classic description is as lymphomatoid polyposis, although isolated polyps, masses and even intact mucosa with microscopic confirmation can also be found. About the prognostic impact of this finding, a retrospective analysis of 64 patients with gastrointestinal involvement in mantle cell lymphomas showed a statistical trend towards greater recurrence of the disease in this subgroup. Therefore, the predilection for gastrointestinal tract involvement by this subtype of NHL could explain the unusual clinical finding of this patient. **Conclusion:** Sister Mary Joseph's nodule, although not a common topography, should be considered in the differential diagnosis and staging of mantle cell lymphomas.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.647>

SÍNDROME BING NEEL: RELATO DE CASO DE UMA COMPLICAÇÃO RARA

MA Malacarne, MVA Azevedo, FA Melo,
LDV Grassi, ICTS Almeida, JGF Dias, ACA Maia

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

Objetivos: Relatar o caso de um paciente com Macroglobulinemia de Waldenstrom e apresentação rara de infiltração de sistema nervoso central, diagnosticada no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo em 2023. **Material e métodos:** Dados obtidos através da revisão de prontuário. **Resultados:** Mulher, 63 anos, previamente hígida, com história de febre intermitente, sudorese noturna e perda ponderal há 04 meses, além de confusão mental, fadiga e astenia há 01 mês. À admissão, foi evidenciado adenomegalias palpáveis em cadeias cervicais, axilares e inguinais bilateralmente, além de esplenomegalia. Ao hemograma, visualizado anemia (Hemoglobina 6,7 g/dL VCM 88), plaquetopenia (100 mil/mm³) e leucocitose (37 mil/mm³) às custas de 80% de linfócitos anômalos, com imunofenotipagem com 79% de linfócitos B monoclonais Kappa, CD19, CD20, CD22, CD200 +, CD5- CD10-. Biópsia de linfonodomegalia e medula óssea com infiltrados linfoplasmocitários sugestivos de doença linfoproliferativa crônica. Evidenciado também pico monoclonal de 1 g/dL em eletroforese de proteínas séricas e imunofixação IgM/Kappa, além de IgM sérica maior que 11000 mg/dL e pesquisa molecular da mutação MYD88 negativa. No estadiamento por PET-CT, identificadas múltiplas adenomegalias supra e infra diafragmáticas e esplenomegalia. Devido a agitação psicomotora e desorientação persistentes, realizado análise de líquido com imunofenotipagem que confirmou infiltração. Diante do diagnóstico de Macroglobulinemia de Waldenstrom em estadiamento avançado com alta carga tumoral e acometimento de sistema nervoso central, além das opções de tratamento disponíveis no Sistema Único de Saúde, optado por quimioterapia citorrredutora com COP (ciclofosfamida, vincristina e prednisona) e protocolo MADIT (metotrexate, citarabina e dexametasona intratecal) pela infiltração de SNC. Após início de tratamento, paciente progrediu com pancitopenia persistente e choque séptico refratário, evoluindo a óbito. **Discussão:** A Síndrome Bing Neel é uma manifestação rara (1%) da Macroglobulinemia de Waldenstrom resultante da infiltração do sistema nervoso central pelas células linfoplasmocitárias malignas. A clínica varia desde cefaléia, déficit cognitivo, paresias e sintomas psiquiátricos. O diagnóstico inclui análise do líquido com imunofenotipagem para estabelecer clonalidade B, imunofixação e eletroforese de proteínas para detecção da proteína monoclonal, além de pesquisa de rearranjos no gene da imunoglobulina e mutação MYD88. Esta síndrome confere alta morbimortalidade, sendo o objetivo do tratamento reverter os sintomas e induzir sobrevida livre de progressão prolongada. O caso descrito demonstra uma maior agressividade da doença, sendo compatível com o pior prognóstico relatado em coortes com pacientes com ausência da mutação MYD88. **Conclusão:** As manifestações neurológicas auxiliam na suspeição da Síndrome de Bing Neel, o que torna mandatório a análise de líquido cefalorraquidiano para diagnóstico dessa complicação. Com a

disposição de quimioterapia que atravesse a barreira hematoencefálica, incluindo os inibidores de bruto tirosinase, pode-se alcançar melhores taxas de resposta clínica.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.648>

LINFOMA PLASMABLÁSTICO: UMA SÉRIE DE CASOS

MS Magalhães, VL Oliveira, MMS Silva,
LP Almeida, TS Soares, RE Emídio, NAHL Silva

Hospital Luxemburgo (HL), Belo Horizonte, MG,
Brasil

Introdução/Objetivos: O linfoma plasmablástico (LPB) consiste em um tipo raro e agressivo de linfoma não Hodgkin, mais frequente em pacientes imunocomprometidos, particularmente HIV positivos. Este estudo objetiva descrever os aspectos clínicos e epidemiológicos de uma série de casos de pacientes com diagnóstico de linfoma plasmablástico. **Material e métodos:** Estudo retrospectivo e descritivo, do tipo série de casos, incluindo 06 pacientes que receberam diagnóstico de linfoma plasmablástico no Hospital Luxemburgo, Belo Horizonte, MG. **Resultados:** Foram analisados seis pacientes, com predomínio do sexo masculino; a idade variou entre 27 e 83 anos. Apenas dois pacientes não apresentavam infecção pelo HIV. A maioria apresentou estágio avançado, III ou IV. Os pacientes receberam o diagnóstico de linfoma plasmablástico entre junho de 2022 e julho de 2023, todos eles confirmados através de anatomopatológico e imunohistoquímica, com imunofenótipo semelhante às células plasmáticas, ki67 acima de 70%, assim como expressão de MUM1. O transcrito EBER-I do EBV foi testado em cinco pacientes, sendo expresso em quatro deles. Até o momento, somente 2 pacientes completaram o tratamento proposto (um recebeu CHOP e o outro EPOCH; apenas o segundo com avaliação de resposta, sendo essa completa). Dois pacientes não iniciaram o tratamento (um considerado inelegível e o segundo faleceu antes da confirmação diagnóstica). Um dos pacientes foi tratado com radioterapia e, em seguida, quimioterapia (EPOCH e Bortezomibe); entretanto, faleceu após o 1º ciclo. Por fim, um dos pacientes ainda aguarda início de tratamento com EPOCH. **Discussão:** Conforme observado na nossa série de casos e na literatura, o linfoma plasmablástico se apresenta de forma agressiva, acometendo predominantemente pacientes imunocomprometidos. Na análise imunohistoquímica, destaca-se alto índice de proliferação, expressão de CD38, CD138, MUM1, PRDM1/BLIMP1, XBP1 e ausência de marcadores de linfócitos B, como CD19, CD20 e PAX5, o que também foi observado no estudo. Há associação com EBV em cerca de 70% dos casos. Até o presente momento, não há consenso sobre o melhor tratamento do LPB. O NCCN recomenda esquemas intensivos de quimioterapia, como EPOCH; algumas séries de casos relataram benefício com adição de Bortezomibe. O prognóstico é reservado, com elevadas taxas de recidiva (sobrevida livre de progressão média de 6 meses). **Conclusão:** O LPB apresenta desafios quanto ao diagnóstico e, principalmente, em relação ao tratamento, ainda sem consenso e com resultados insatisfatórios, devido a sua raridade,

agressividade e predomínio nos países pobres. Neste estudo, observamos concordância com os dados epidemiológicos da literatura mundial.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.649>

EFEITO CITOTÓXICO DOS COMPOSTOS DE COORDENAÇÃO SOBRE CÉLULAS DE LINHAGEM DE LINFOMA DE BURKITT

LO Silva, MM Vernaschi, LO Walter,
JV Steimbach, MEC Silva, CF Horn,
MC Santos-Silva

Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC),
Florianópolis, SC, Brasil

Objetivos: O linfoma de Burkitt é uma neoplasia hematológica, caracterizada pela expansão clonal de células B no centro germinativo dos gânglios linfáticos. A resistência aos quimioterápicos é a principal causa de falha nos tratamentos, além das terapias atuais apresentarem alta toxicidade, o que dificulta o uso em pacientes idosos e imunocomprometidos. Dessa forma, destaca-se a importância da investigação de novos compostos que diminuam esses efeitos indesejáveis. O objetivo deste estudo foi avaliar a atividade citotóxica de compostos de coordenação de platina (II) e cobre (II) sobre células de linhagens de linfoma de Burkitt (LB). **Materiais e métodos:** Para a avaliação da citotoxicidade dos compostos foram realizadas curvas de concentração e tempo resposta em células de linhagem de LB (Daudi) pelo método do MTT. Para isso, as células foram incubadas em diferentes concentrações (1 - 100 μM) e tempos (24, 48 e 72 horas), e a concentração inibitória 50% (CI_{50}) foi determinada por meio de regressão linear. Os resultados foram expressos como média $\pm$ erro padrão da média. Para avaliação do efeito hemolítico do composto mais citotóxico (composto 3) foram coletadas amostras de sangue periférico em tubos com citrato de sódio 3,2 %. Os eritrócitos foram separados por meio de centrifugação e acrescidos de concentrações crescentes do composto pelo período de 1h, a 37°C. A taxa de hemólise foi calculada de acordo com a quantidade de hemoglobina liberada devido à lise dos eritrócitos. **Resultados:** Inicialmente, foi avaliado o efeito citotóxico de seis compostos de coordenação sobre células Daudi, dentre os compostos de coordenação, foram selecionados para dar continuidade ao estudo de mecanismo de ação os compostos 3, 4, 6, e 8, pois apresentaram maior citotoxicidade, o estudo teve início com as curvas de tempos e concentrações respostas, para a obtenção da CI_{50} . Nos tempos de 24, 48 e 72h respectivamente, os compostos apresentaram a CI_{50} de $3,72 \pm 0,17 \mu\text{M}$, $3,26 \pm 0,27 \mu\text{M}$, $6,42 \pm 0,48 \mu\text{M}$ para o composto 3. Já o composto 4 apresentou CI_{50} de $24,51 \pm 1,51 \mu\text{M}$, $41,68 \pm 1,31 \mu\text{M}$, $24,71 \pm 1,48 \mu\text{M}$. O composto 6 apresentou CI_{50} de $74,05 \pm 2,70 \mu\text{M}$, $10,46 \pm 0,40 \mu\text{M}$, $5,15 \pm 0,46 \mu\text{M}$ e, por último, o composto 8 apresentou CI_{50} de $6,90 \pm 0,39 \mu\text{M}$, $32,14 \pm 1,42 \mu\text{M}$, $15,37 \pm 0,50 \mu\text{M}$. Também foi avaliado o potencial hemolítico do composto 3, e os percentuais hemolíticos foram $0,84 \pm 0,09\%$ com CI_{50} de 24h, $0,41 \pm 0,12\%$ com 2x CI_{50} de 24h, $0,85 \pm 0,08\%$ com 5x CI_{50} de 24h, $0,54 \pm 0,10\%$ com 7,5 x CI_{50} de 24h e $0,83 \pm 0,13\%$ com 10x

CI_{50} de 24h. **Discussão:** Os compostos 3, 4, 6 e 8 reduziram a viabilidade das células Daudi de forma dependente da concentração, porém ainda há a necessidade de mais estudos, a fim de esclarecer o tipo de morte celular envolvido na citotoxicidade dos compostos 3, 4, 6 e 8 em células de linhagem de linfoma de Burkitt (Daudi). O composto 3 não causou hemólise, quando comparado ao grupo controle (100% de hemólise), mesmo em concentrações 10 vezes superiores da CI_{50} dos compostos. Esse resultado pode sugerir que caso o composto venha a ser utilizado como fármaco, poderá ser administrado com segurança por via oral ou parenteral, pois é biocompatível com os eritrócitos. **Conclusão:** A partir do conjunto de resultados apresentados, sugere-se que o composto 3 é um bom candidato para dar continuidade aos estudos para o desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento do LB.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.650>

LINFOMA T HEPATOESPLÊNICO, PROGNÓSTICO E TRATAMENTO - RELATO DE CASO

LMAD Santos, DEG Camargo, IAA Barcessat,
AC Griciunas, MC Gomes, JSL Andrade,
IL Pimentel, GMM Lopes, VAQ Mauad,
DMM Borducchi

Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), Santo
André, SP, Brasil

Objetivo: Descrever as estratégias utilizadas para o diagnóstico, a evolução clínica, o tratamento e o prognóstico reservado de um caso de Linfoma Hepatoesplênico (LHE) no Hospital Estadual Mário Covas (HEMC). **Material e métodos:** Reunidos resultados de análise laboratorial e dados coletados do prontuário de um paciente com LHE, e correlacionado com a literatura existente sobre a patologia. **Relatos de caso:** FSN, masculino, 34 anos, admitido no HEMC, em julho de 2022 com sintomas B, pancitopenia, hepatoesplenomegalia e adinamia em piora progressiva há 6 meses. Realizado estudo medular, o qual não demonstrou alterações sugestivas de infiltração neoplásica, rastreio infeccioso, cujos resultados eram negativos, seguido de alta para ambulatório para prosseguir investigação. Em 23/12/2022, devido nova piora clínica, hospitalizado para estabilização clínica. Neste momento devido linfocitose solicitado imunofenotipagem de sangue periférico, evidenciando CD2+, sCD3+, CD7+, CD11b+, TCR gamma/delta+, CD4- e CD5-. Na mesma internação, paciente evoluiu com infarto esplênico e esplenectomia de urgência. Imunohistoquímica do baço confirmou hipótese de LHE, indicado tratamento com protocolo CHOP. Ao término do 1º ciclo, apresenta com neutropenia febril grave e suspeita de síndrome hemofagocítica, sendo transferido para UTI. Após 8 dias de antibioticoterapia e melhora da intercorrência infecciosa foi proposto continuidade de tratamento quimioterápico devido sinais de atividade da doença - persistência de sintomas B e marcadores de pior prognóstico elevados (DHL > 400 e ECOG 3). Paciente evolui a óbito no 3º dia do 2º ciclo por progressão de doença. **Discussão:** O LHE é um subtipo de linfoma não-hodgkin (LNH) raro e agressivo.

Corresponde a menos de 1% dos LNH e 1.4% de todos os linfomas de células T. Predomina em adultos jovens e sexo masculino. A doença se dá pela proliferação clonal linfocitária nos sinusóides hepáticos e polpa vermelha do baço, pode ter acometimento medular. Pode haver dificuldade no diagnóstico, o qual muitas vezes só pode ser fechado através da combinação entre biópsia hepática e/ou esplênica, biópsia de medula óssea e avaliação sangue periférico com imunofenotipagem e achados citogenéticos/moleculares. As principais estratégias de tratamento são CHOP ou Hyper CVAD, tendo como opção CHOEP para pacientes FIT e consolidação com transplante autólogo ou alogênico de células tronco. Apresenta curso clínico rapidamente progressivo e baixa resposta às terapias atualmente disponíveis, com uma taxa de sobrevivência de 5 anos de 7% e a recidiva ocorre na maioria dos casos. O caso descrito reflete sobre a dificuldade diagnóstica da doença, o que leva ao atraso no tratamento - a qual ainda não é bem estabelecida, resultando em prognóstico reservado. **Conclusão:** Tendo em vista os obstáculos enfrentados nesta patologia, seja no diagnóstico ou na escolha da terapia adequada, é de extrema importância que o médico hematologista lembre dessa patologia como diagnóstico diferencial. Um maior acervo sobre a evolução clínica, tratamento e prognóstico de pacientes com LHCT associado a novos estudos com a finalidade de compreender melhor a patologia é de significativa relevância médica na área de hematologia.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.651>

GRANULOMATOSE LINFOMATOIDE GRAU 3 EM PACIENTE COM MIELOMA MÚLTIPLO

BF Rocha, NKH Ferreira, FTS Junior, RF Nunes, JFG Marin, MC Gonçalves, CRGCM Oliveira, YAN Zogbi, LTCM Tucunduva

Hospital Sírio Libanês, São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: Apresentar aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos de um caso incomum de Granulomatose Linfomatoide (GL). **Relato de caso:** Paciente do sexo feminino, 60 anos, ex-tabagista e pneumopata, foi diagnosticada com Mieloma Múltiplo em 2017 e tratada com terapia de indução seguida de transplante autólogo tandem associado a lenalidomida de manutenção por 40 meses, sendo a terapia suspensa por toxicidade hematológica em fevereiro/2022. Manteve remissão estrita, porém iniciou quadro de neuropatia periférica progressiva, extensamente investigado pela neurologia e inicialmente tratado com imunoglobulina endovenosa por suspeita de síndrome de Guillain Barré. Por piora neurológica, com dor neuropática e paraparesia, foi realizado estudo medular, que não evidenciou plasmocitose, mas malacoplaquia – alteração normalmente relacionada a infecção granulomatosa. Nas semanas seguintes a paciente evoluiu com febre diária, hepatoesplenomegalia, micronódulos pulmonares e hepáticos, sendo internada para elucidação diagnóstica. Diante da hipótese de etiologia infecciosa, recebeu amplo tratamento antimicrobiano empírico, incluindo esquemas antifúngicos e

para micobacterioses. Sem melhora clínica, realizou PET-CT que demonstrou hipercaptação em lesões pulmonares e hepáticas, adenomegalias torácicas e retroperitoneais, além de lesões musculares. Submetida a biópsia de lesão nodular em coxa direita com anatomopatológico consistente com Granulomatose Linfomatoide Grau 3 e PCR para EBV sérico de 5755 UI/mL. Diante do diagnóstico, foi iniciado tratamento com R-DA-EPOCH sendo necessária sua interrupção após 2 ciclos devido intercorrências graves relacionadas ao esquema (toxicidade hematológica, colite neutropênica, insuficiência respiratória e choque séptico). Atualmente, paciente em proposta de rituximabe semanal, com último PCR para EBV indetectável e PET-CT em resposta completa. **Discussão:** A GL é uma linfoproliferação associada ao EBV que ocorre em pacientes imunossuprimidos. É uma desordem rara, com prevalência atualmente incerta. Tipicamente acomete pacientes na 4ª a 6ª décadas de vida, com apresentação predominantemente extranodal e envolvimento pulmonar >90% dos casos. Outros sistemas comumente acometidos são: neurológico, dermatológico, renal e hepático. Do ponto de vista laboratorial, a avaliação sorológica evidencia exposição prévia ao EBV, normalmente sem achados de infecção aguda. A doença é caracterizada por 3 graus histológicos, sendo o baixo grau (G1/2) relacionado a disfunção imune, o que permite abordagens terapêuticas como suspensão de imunossupressores, uso de anticorpos monoclonais anti-CD20, corticoterapia, interferon-alfa ou apenas observação. Já a apresentação de alto grau histológico (G3), uma linfoproliferação independente do efeito imune relacionado ao EBV, é tratada com esquemas quimioterápicos para linfomas B agressivos. A literatura é baseada em relatos de caso e estudos não controlados. O único estudo prospectivo, conduzido ao longo de 27 anos, encontrou sobrevida livre de progressão e sobrevida global de 28% e 66%, respectivamente, após tratamento com DA-EPOCH em 18 pacientes com doença de alto grau. Em casos refratários ou recidivados o transplante de células tronco hematopoéticas pode ser uma opção.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.652>

UP-FRONT ASCT OVERCOMES THE SURVIVAL BENEFIT PROVIDED BY HDAC-BASED INDUCTION REGIMENS IN MANTLE CELL LYMPHOMA: DATA FROM A REAL-LIFE AND LONG-TERM COHORT

LAPC Lage, MED Vale, CO Reichert, HF Culler, RO Costa, FA Freitas, V Rocha, SAC Siqueira, J Pereira

Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, Brazil

Introduction: Mantle cell lymphoma (MCL) is a rare malignancy with heterogeneous behavior. Despite the therapeutic advances recently achieved, MCL remains incurable. Currently, the standard of care for young and fit patients involves induction immunochemotherapy followed by up-front ASCT. However, the role of more intensive induction regimens, such

as those based on high-doses of cytarabine (HDAC) remains controversial in the management of ASCT-eligible patients. Based on this premise, the current study aims to describe clinical and laboratory characteristics, assess outcomes, determine survival predictors, and compare responses between different primary therapeutic strategies, with focus on assessing the impact of HDAC-based regimens on outcomes in ASCT-eligible patients. **Methods:** This retrospective, observational, and single-center study involved 165 MCL patients, diagnosed and treated at the University of São Paulo, Brazil, from 2010 to 2022. Endpoints included overall OS, EFS, and POD-24 from up-front treatment. Survival curves were constructed using the Kaplan-Meier method and the Log-Rank test was used to assess the relationship between variables and outcomes. Univariate analysis was performed using the semi-parametric Cox test and multivariate analysis by Cox regression method or proportional ratios model. The results were presented in HR and 95% CI, and a p -value ≤ 0.05 was considered statistically significant. **Results:** The median age at diagnosis was 65 years and 73.9% were male. More than 90% of cases had a classic nodal variant (cnMCL), 76.4% had bone marrow infiltration, and 56.4% presented splenomegaly. Bulky ≥ 7 cm, B-symptoms, ECOG ≥ 2 , and advanced-stage III/IV were observed in 32.7%, 64.8%, 32.1%, and 95.8%, respectively. Sixty-four percent of patients were categorized as high-risk according to MIPI score. With a median follow-up of 71.1 months (95% CI: 61.8-80.4) the estimated 2-year OS and EFS were 64.1% (95% CI: 56.2-71.9%) and 31.8% (95% CI: 23.0-40.6%), respectively. The ORR for the whole cohort was 64.7% (95% CI: 57.1-71.7%), with CR achieved in 41.5% (95% CI: 34.1-49.1%). POD-24 was observed in 46.7% (95% CI: 39.1-54.3%), and the overall mortality rate during all follow-up was 58.2% (95% CI: 50.6-65.5%), with disease progression being the main cause of death. Patients treated with R-HDAC-based regimens (43.4%-66/152) had higher ORR (85.9% vs 65.7%, $p = 0.007$) compared to those receiving R-CHOP (46.0%-70/152), as well as lower POD-24 rates (61.9% vs 80.4%, $p = 0.043$) and lower mortality (43.9% vs 68.6%, $p = 0.004$). However, intensified induction regimens using R-HDAC were not associated with a real OS benefit in MCL patients undergoing up-front consolidation with ASCT (2-year OS: 88.7% for R-HDAC plus ASCT vs 78.8% for R-CHOP plus ASCT, $p = 0.289$). Furthermore, up-front ASCT was independently associated with increased OS ($p < 0.001$), EFS ($p = 0.005$), and lower POD-24 rates ($p < 0.001$) in MCL. Additionally, CNS involvement (HR: 3.12, $p = 0.004$), tumor lysis syndrome (HR: 2.79, $p = 0.026$), albumin < 3.5 g/dL (HR: 2.69, $p < 0.001$), and failure to achieve remission after induction therapy (HR: 3.71, $p < 0.001$) were predictors of poor OS. **Conclusion:** In the largest Latin American cohort of MCL reported to date, we confirmed the OS benefit promoted by up-front consolidation with ASCT in young and fit patients, regardless of the intensity of the immunochemotherapy regimen used in the pre-ASCT induction. Although HDAC-based regimens were not associated with an unequivocal increase in OS, it was associated with higher ORR and lower rates of early-relapses.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.653>

OUTCOMES, PROGNOSTIC FACTORS, PREDICTORS FOR TRANSFORMATION TO HIGH-GRADE B-CELL LYMPHOMA, AND THERAPEUTIC MANAGEMENT IN FOLLICULAR LYMPHOMA: REAL-WORLD EVIDENCE FROM A LARGE AND LONG-TERM LATIN-AMERICAN COHORT

DS Nogueira, LAPC Lage, CO Reichert, HF Culler, FA Freitas, CR Ferreira, RO Costa, V Rocha, D Levy, J Pereira

Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, Brazil

Introduction: FL is the most common low-grade B-cell NHL. Although indolent, it has heterogeneous biological behavior and variable clinical outcomes. Histologic transformation (HT) to high-grade B-cell NHL is associated with dismal survival. The therapeutic management of FL and its prognosis are highly dependent on its staging and tumor burden. Here we aimed to describe clinical characteristics, assess outcomes, determine predictors of survival and HT, and compare responses between different therapies applied in a large cohort of FL patients. **Methods:** This retrospective study involved 223 patients with FL G1-3A, diagnosed at USP, Brazil, from 2006 to 2022. FL patients were categorized into early-stage (I/II) (ES), advanced-stage (AS) (III/IV) with low tumor burden (LTV), and AS with high tumor burden (HTV) according to the GELF criteria. Endpoints were OS, PFS, early-relapse (< 24 months) and HT rates. Survival curves were constructed using the KM method and the Log-Rank test was used to assess the relationship between variables and outcomes. Univariate and multivariate analysis were performed. The results were presented in HR and 95% CI and $p \leq 0.05$ was considered significant. **Results:** The median age at diagnosis was 60 years and 54.8% were female. 15% of cases had ES, 18.4% had AS-LTV, and 66.8% had AS-HTV. BM involvement, leukemic presentation, splenomegaly, and serous effusions occurred in 48.9%, 11.7%, 12.6%, and 21.1%, respectively. Bulky ≥ 7 cm, B-symptoms, ECOG ≥ 2 , and involvement of ≥ 4 nodal areas were observed in 44.4%, 51.6%, 15.2%, and 56%, respectively. 49% of patients were categorized as high-risk according to the FLIPI score. With a median follow-up of 79.5 months (95% CI 67.0-92.0) the OS medians were 18 years (95% CI 14.9-21.1), 11 years (95% CI 9.2-12.9), and 10.5 years (95% CI 9.3-11.8) for ES, AS-LTV, and AS-HTV, respectively, $p = 0.138$. Similarly, the PFS medians were 6.7 years (95% CI 3.6-9.8), 8.4 years (95% CI 2.0-14.8), and 3.5 years (95% CI 1.8-5.3) for ES, AS-LTV, and AS-HTV, respectively, $p = 0.171$. Early-relapses occurred in 36.3% of cases, being 18.2%, 31.7%, and 41.0% for ES, AS-LTV, and AS-HTV, respectively, $p = 0.032$. The overall mortality rate was 29.1% for the whole cohort. HT was documented in 16.7% of cases, being 3.0%, 14.6% and 20.1% for ES, AS-LTV, and AS-HTV, respectively, $p = 0.053$. Among patients with AS-HTV, the R-CHOP regimen did not promote increased OS compared to the R-CVP regimen ($p = 0.415$), however it was associated with a substantial increase in PFS ($p = 0.005$). Age ≥ 60 years (HR 1.06, $p < 0.001$), ≥ 2 comorbidities (HR 3.85, $p = 0.014$), B-symptoms (HR 2.35, $p = 0.015$), HT (HR 2.77, $p = 0.002$) and thrombocytopenia (HR 2.96, $p = 0.028$) were predictors of poor

OS. Similarly, age ≥ 60 years (HR 1.08, $p < 0.001$), involvement of ≥ 4 nodal areas (HR 1.27, $p < 0.001$), and high LDH (HR 1.65, $p = 0.002$) predicted decreased PFS. Serous effusions (HR 2.09, $p = 0.05$), albumin < 3.5 g/dL (HR 2.82, $p = 0.05$), B-symptoms (HR 2.00, $p = 0.006$), involvement of ≥ 4 nodal areas (HR 1.21, $p = 0.014$), and BM infiltration (HR 2.11, $p = 0.05$) were the main predictors for HT. **Conclusion:** Although it is characteristically an indolent disease, we demonstrated that a significant portion of FL patients have shortened survival. We confirmed this prognostic heterogeneity, particularly considering the clinical staging and tumor burden. Therefore, FL patients with AS-HTV had higher HT rates and early-relapses, both classic adverse prognostic markers, as well as a tendency to higher mortality. Additionally, we identified clinical and laboratory predictors for HT, which may in a near future direct adapted-risk therapeutic strategies.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.654>

CIRCULATING CELL-FREE DNA (CCFDNA) CONCENTRATIONS MEASURED BY CAPILLARY ELECTROPHORESIS: HIGH COST-EFFECTIVENESS IN DISCRIMINATING DLBCL PATIENTS AND ASSOCIATIONS WITH HIGH TUMOR BURDEN

LAPC Lage, HF Culler, CO Reichert, KS Oliveira, GG Lima, FA Freitas, RO Costa, D Levy, V Rocha, J Pereira

Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, Brazil

Introduction: DLBCL is a malignancy with marked clinical, biological and prognostic heterogeneity. Its different outcomes may be predicted by the identification of molecular biomarkers. Therefore, quantification of circulating cell-free DNA (ccfDNA) and circulating tumor DNA (ctDNA) have emerged as minimally invasive methods able to predict its prognosis. However, such measurements are based on the use of costly technologies and with restricted access in clinical practice. Here, we aimed to quantify ccfDNA in DLBCL using capillary electrophoresis (CEF), a low-cost and widely available methodology, in order to establish prognostic associations between its serum concentrations, clinical characteristics and outcomes. **Methods:** This prospective study involved 54 DLBCL patients, diagnosed at USP, from 2019 to 2020, and 23 healthy-controls. All cases were treated with 6-8 cycles of R-CHOP. Plasma samples were collected from DLBCL at three moments: at diagnosis, after the 4th CT cycle and at the end of treatment. ccfDNA was extracted using the QIAamp MinElute ccfDNA kit and quantified by CEF (Agilent 2100 Bioanalyzer). Comparison between two groups was performed using the Mann-Whitney test, and between three groups using the Kruskal-Wallis test. The cut-off for [ccfDNA] (1147 ng/ μ l) was determined by ROC methodology. Survival curves were constructed using the KM method and Log-Rank test was used to assess the relationship between variables and outcomes, and $p \leq 0.05$ was considered significant. **Results:** The median age at diagnosis was 57 years and 61.1% were female. Advanced-stage was observed in 59.3%, 29.6% had ECOG ≥ 2 , 52.6% had

IPI ≥ 3 , and 44.4% had bulky ≥ 10 cm. BM infiltration and involvement of ≥ 2 EN sites occurred in 5.6% and 16.8%, respectively. With a median follow-up of 32 months, the medians OS and EFS were 32 months (95% CI 28-35) and 31 months (95% CI 28-34), respectively. The ORR was 76% (95% CI 63.5-86). The overall mortality rate was 20.4% (95% CI 11.1-32.3). ccfDNA concentrations were significantly higher in DLBCL compared to controls ($p < 0.001$), however, it did not differ significantly between samples from DLBCL collected at the 3 different time points ($p = 0.602$). We observed positive associations between ccfDNA [] in diagnostic DLBCL samples and biomarkers of high tumor burden, including higher LDH levels ($p = 0.003$), bulky ($p = 0.011$), ECOG ≥ 2 ($p < 0.001$), and IPI ≥ 3 ($p = 0.069$). However, ccfDNA [] at diagnosis were not statistically associated with ORR ($p = 0.264$), nor with clinical outcomes, including OS (1-year OS: 92% for [ccfDNA] < 1147 ng/ μ l vs 76% for [ccfDNA] ≥ 1147 ng/ μ l, $p = 0.217$) and EFS (1-year EFS: 92% for [ccfDNA] < 1147 ng/ μ l vs 69% for [ccfDNA] ≥ 1147 ng/ μ l, $p = 0.270$). We believe that the short follow-up time and sample number restriction may have contributed to the lack of statistically significant association between ccfDNA [] and responses/outcomes observed. In this sense, cohort expansion and NGS techniques for ctDNA identification are ongoing to assess its potential impact as a prognostic biomarker in our cohort. **Conclusion:** We demonstrated that ccfDNA [] measured by CEF were able to accurately discriminate healthy individuals from DLBCL, highlighting its potential role as a minimally invasive diagnostic biomarker. Furthermore, ccfDNA [] at diagnosis in DLBCL patients were positively associated with markers of high tumor burden and adverse prognosis. Our results suggest that measurement of ccfDNA by CEF may be a highly cost-effective methodology to identify high-grade B-cell NHLs and recognize DLBCL subgroups with adverse clinical-prognostic characteristics.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.655>

LESÃO RENAL AGUDA PÓS RENAL POR COMPRESSÃO DE LINFOMA DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B BULKY

EW Silva^a, JPF Giacomelli^a, GCL Belini^a, TS Hahn^a, MFL Pezzi^a, BK Losch^a, LV Calderan^a, AH Schuck^a, LM Lorenzini^a, SC Wisintiner^b

^a Universidade de Caxias do Sul (UCS), Caxias do Sul, RS, Brasil

^b Hospital Geral de Caxias do Sul, Caxias do Sul, RS, Brasil

Introdução: A lesão renal aguda (LRA) é um quadro frequente dentro da clínica médica, havendo diversas etiologias, dentre elas a compressão extrínseca das vias urinárias. Esta compressão pode ser causada por tumores de origem local, como neoplasias ginecológicas, colorretal e, menos frequentemente, massas linfonodais de grandes dimensões. **Objetivo:** Relatar um caso de LRA pós renal devido compressão ureteral por linfoma difuso de grandes células B Bulky (LDGCB). **Relato de caso:** Paciente feminina, 45 anos, previamente hipertensa,

relatou que iniciou com dores abdominais, principalmente em fossa ilíaca esquerda com irradiação para região lombar associado a episódios de febre. As dores ocorriam em caráter intermitente, buscando atendimento devido à piora da intensidade. Ao realizar investigação inicial, haviam achados sugestivos de doença linfoproliferativa em exames de imagem, com derrame pleural, esplenomegalia, conglomerado linfonodal abdominal de grandes dimensões, associado a outros linfonodos abdominais e inguinais. Além disso, havia azotemia, a qual foi atribuída à compressão extrínseca do ureter pela presença de hidronefrose e melhora importante das escórias nitrogenadas após passagem de cateter duplo J. Ademais, realizou-se toracocentese diagnóstica e, por fim, biópsia de linfonodo inguinal, o qual confirmou o diagnóstico de linfoma difuso de grandes células B. Dessa forma, iniciou-se protocolo terapêutico R-CHOP com boa resposta clínica e sem complicações dignas de nota. **Discussão:** O LDGCB é o subtipo histológico mais comum de linfoma não-Hodgkin (LNH), representando aproximadamente 25% dos casos de LNH do mundo. Na apresentação clínica, esses pacientes geralmente manifestam uma massa sintomática de rápido crescimento no pescoço ou no abdômen. A presença de sintomas B é observada em 30% dos pacientes. Em até 40% dos casos a doença surge em tecidos extramedulares extranodais, cujo local mais comum é o trato gastrointestinal - apesar de poder surgir em qualquer outro tecido. Ela pode, ainda, acometer secundariamente outros órgãos, especialmente rins, pulmões, medula óssea (MO) e o sistema nervoso central. A LDGCB pode ser, também, altamente invasiva, levando à compressão de vasos, nervos periféricos e outras estruturas, como no caso, o ureter. A paciente foi definida com doença bulky em função de seu linfoma ter mais de 10 cm de diâmetro em suas múltiplas linfonodomegalias e conglomerados linfonodais retroperitoneais, identificados por exame de imagem. Outra causa importante de azotemia nesses pacientes é a síndrome de lise tumoral. Contudo, neste caso, apesar de ter ocorrido elevação dos níveis de ácido úrico e fosfato, foram inferiores ao necessário conforme os critérios de Cairo-Bishop. **Conclusão:** Em suma, o diagnóstico e o tratamento devem ser feitos de forma rápida e eficaz, objetivando evitar complicações compressivas das linfonodomegalias que, conforme o acometimento, agregam significativa morbidade ao quadro clínico e manejo do paciente.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.656>

LINFOMA DIFUSO DE GRANDES CELULAS B NO TESTICULO: UMA APRESENTAÇÃO ATÍPICA

KAM Martins^a, ML Marinho^b, CSD Lopes^c,
RR Oliveira^d, CM Vieira^e

^a Centro Universitário de Belo Horizonte (UniBH),
Belo Horizonte, MG, Brasil

^b Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG),
Belo Horizonte, MG, Brasil

^c Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais
(PUC Minas), Belo Horizonte, MG, Brasil

^d Universidade José do Rosário Vellano, Alfenas,
MG, Brasil

^e Hospital das Clínicas da Universidade Federal de
Minas Gerais (HC-UFMG), Belo Horizonte, MG,
Brasil

Objetivos: O linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) representa o principal subtipo de linfoma não Hodgkin em países desenvolvidos, com pico aos 64 anos e sendo mais comum em homens. Em termos de localização, apenas 30% dos casos relatados têm origem extranodal, cujo testículo representa apenas 1 a 2% de todos linfomas. Este relato de caso objetiva destacar os principais aspectos epidemiológicos e prognósticos do LDGCB apresentado em sítio primário atípico. **Relato de caso:** Homem de 67 anos, ex-tabagista, com história familiar de irmão com linfoma aos 36 anos e irmã com câncer de mama, procurou urologista em Jun/21 com dor testicular. Submetido a exames, LDH 124, AFP 7,7, HCG <2,0 e TC de pelve com nódulo em testículo esquerdo. Com suspeita de câncer de testículo, foi submetido a orquiectomia radical esquerda no mesmo mês. O laudo anatomopatológico mostrou uma neoplasia primária, medindo 2,9x1,6 cm, restrita ao testículo, sugerindo linfoma não Hodgkin maligno. A avaliação imuno-histoquímica foi positiva para CD20, CD45 (difuso), Ki-67 (60%) e negativa para CD3, CD10, MUM1 e BCL6, compatível com LDGCB do testículo. Com performance status ECOG 0, livre de infecções virais e sem vestígios de metástase por PET-CT, foram administrados 6 ciclos do esquema R-CHOP-21 (de julho a novembro/21), considerando a potencial agressividade biológica do tumor. Apresentou excelente tolerância ao tratamento, com apenas parestesia grau 1. Em remissão completa, mantém acompanhamento ambulatorial com revisão laboratorial trimestral. **Resultados:** Para revisão da literatura, foram selecionados artigos de revisão e relatos de caso, utilizando os descritores: diffuse large B cell lymphoma, testis, epidemiology e treatment, publicados, nos últimos 5 anos, nas plataformas PubMed, UpToDate e WHO. **Discussão:** Dentre as neoplasias testiculares, os linfomas malignos, como LDGCB, apresentam elevada tendência a acometimento bilateral e disseminação extranodal para pele, medula óssea, pulmões e SNC. Geralmente identificado em estadió clínico avançado, o diagnóstico de LDGCB é feito pelo algoritmo de Hans, que utiliza três marcadores tumorais: CD10, BCL-6 e MUM1. A presença de marcadores de células maduras, como CD20, CD79-alfa e CD45, indicam que a origem da célula tumoral é pós-germinativa na fase plasmablastica, indicando maior capacidade de proliferação e evasão dos mecanismos imunológicos, tornando a neoplasia mais agressiva. Embora a primeira linha de terapia com intuito curativo seja o regime R-CHOP, a taxa de remissão varia entre 30 e 60%, dependendo da variação morfológica, e cerca de 10 a 15% dos pacientes têm a forma crônica progressiva. **Conclusão:** O caso relatado é um representante de linfoma em sítio primário atípico, com baixo índice de remissão e alto risco de evolução, se não tratado adequadamente. O perfil imuno-histoquímico do tumor supracitado apresenta sinais de agressividade, todavia até o presente momento o paciente apresentou excelente resposta ao tratamento quimioterápico padrão-ouro.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.657>

RELATO DE CASO: LINFOMA DE CÉLULAS B EM MEDIASTINO COM METÁSTASE HIPOFISÁRIA E CONSEQUENTE HIPOPITUITARISMO

LO Maia, GJC Moura, JM Eduardo, CA Bueno, AHCS Vasconcelos

Hospital do Servidor Público do Estado de São Paulo (HSPE), Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (IAMSPE), São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: Relatar o caso de paciente com linfoma primário de mediastino que evoluiu com quadro de insuficiência hipofisária. **Materiais e métodos:** as informações foram obtidas via revisão do prontuário e da literatura. Relato do caso: C.M.S., 33 anos, iniciou quadro de prurido março de 2022, muito intenso e progressivo. Procurou imunologista que identificou baixa de imunoglobulinas IGM, IGG e IGA, e iniciou terapia de reposição, em hospital externo, porém mesmo com tal proposta terapêutica, o quadro evoluiu com sudorese intermitente, febre, tremores e astenia generalizada. Em dezembro de 2022 internou-se no HSPM com diplopia, confusão mental e perda do equilíbrio. Em tomografia computadorizada de crânio identificou-se lesão expansiva em sela túrcica, provável acometimento secundário. Aos cuidados da neurologia, manteve investigação diagnóstica, descoberto na ocasião nódulos renais, pulmonares, esplênicos, mamários birads 3 e linfonodomegalia generalizada. Na mesma ocasião, identificou-se uma massa torácica anterior expansiva à direita, cuja biópsia com imunohistoquímica 30/01/23 revelou linfoma de grandes cel b de mediastino (alto grau) com CD20 e CD30 Ki1 positivo. Em laboratórios, apresentou hipotireoidismo subclínico, insuficiência ovariana de causa central e diabetes insipidus (DI). Internou-se novamente em fevereiro de 2023 para iniciar quimioterapia, sendo realizado novos ciclos em março, abril e maio. **Discussão:** O linfoma não Hodgkin (LNH) é um grupo de neoplasias malignas do sistema linfático, e pode se desenvolver em várias partes desse sistema, incluindo gânglios, amígdalas, baço, medula óssea e outros. Neste caso, relata-se um linfoma de células B no mediastino, uma apresentação rara que ocorre em cerca de 2-3% de todos os LNH. A metástase para a hipófise é extremamente incomum nessa condição, com poucos relatos na literatura médica. A disseminação ocorre principalmente por via hematogênica ou linfática. Iniciou-se um tratamento de 6 ciclos de quimioterapia, com esquema que combina rituximabe, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona (R-CHOP), após 5 ciclos houve boa resposta terapêutica com resolução total das lesões renais e esplênicas e subtotal das linfonodomegalias retroperitoneais, em maio de 2023. A paciente segue em acompanhamento hematológico, em uso contínuo profilático de aciclovir, alopurinol e bactrim 3 vezes na semana. Além, de seguimento endocrinológico devido o hipopituitarismo e DI decorrentes da pan hipofisite na evolução do quadro. **Conclusão:** O caso descrito representa a apresentação e evolução raras de uma doença grave, com potencial de evolução para morte e sequelas importantes. A identificação e instituição oportuna de tratamento, com o melhor esquema de quimioterapia relatado na literatura médica, foi capaz de promover controle e regressão das lesões, e portanto, sintomatologia no caso apresentado. Essa evolução foi responsável por permitir

uma considerável recuperação funcional para a paciente. A elaboração desse estudo observacional descritivo possui um impacto positivo na formação médica, através da sua capacidade de auxiliar profissionais de saúde na condução de casos semelhantes.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.658>

LINFOMA HEPATOESPLÊNICO DE CÉLULAS T GAMA/DELTA: RELATO DE CASO

JSL Andrade, PSF Junior, MC Gomes, DM Borducchi, VAQ Mauad

Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), Santo André, SP, Brasil

Objetivos: Este relato descreve um caso de linfoma hepatoesplênico de células T gama delta (LHCTGD), com o objetivo de contribuir com um melhor entendimento dessa doença. **Metodologia:** Levantamento de dados em prontuário e revisão de literatura. **Relato de caso:** F.S.N., sexo masculino, 35 anos, com história de perda de peso, aumento do volume abdominal, febre diária e astenia progressiva. Ao exame apresentando esplenomegalia volumosa, sem adenomegalia periférica, e pancitopenia. À microscopia, sangue periférico não se visualizava células anômalas. À imunofenotipagem de sangue periférico, via-se 63,98% linfócitos totais e 56,77% linfócito T, porém análise sem fenótipo anômalo em primeira avaliação. Realizado mielograma, punção aspirativa seca, em que revelou medula óssea globalmente hipocelular e raros linfócitos dispersos no material. A biópsia de medula apontava celularidade global aumentada 90%, reticulogênese grau 1 e áreas de infiltrado atípico em regiões paratrabeculares, porém imunohistoquímica inocente. Paciente evolui em meses com piora importante do quadro, mantendo febre diária e esplenomegalia progressiva, necessitando de nova internação. Repetidos exames de estudo medular, nova biópsia de medula óssea apresentando linfocitose leve, com esboço de poucos e pequenos folículos linfoides, sem fenótipo anômalo. Paciente em deterioração progressiva e ainda sem diagnóstico, optado por esplenectomia diagnóstica. Peça operatória com peso de 3,5 quilos, exibindo extensas áreas de necrose, hemorragia e intensa congestão vascular. Em estudo imuno-histoquímico, tivemos resultado de: CD5 FOCAL, CD20 negativo, CD4 positivo, CD8 positivo, Ki67 60%, TDT negativo. **Conclusão:** linfoma não Hodgkin de baco de células T maduras (pequenas). Nessa ocasião, também repetimos imunofenotipagem de sangue periférico, com resultado: Positivos: CD8 fraco, CD3 membrana, CD7, CD2, TCR G/D, confirmando LHCTGD. Diante do diagnóstico firmado, iniciamos protocolo quimioterápico CHOEP, que inclui ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, etoposídeo e prednisona. Paciente apresenta pouca resposta a esse primeiro ciclo, mantendo-se muito sintomático, com necessidade diária transfusional, febre recorrente apesar de provas infecciosas negativas, queda importante de “status-performance”, sem possibilidade de realizar novo ciclo de quimioterapia, evoluindo a óbito nessa internação, oito meses após. **Discussão:** LHCTGD corresponde a menos de 1% dos linfomas não-Hodgkin e tem origem em

linfócitos T gama delta do baço, caracterizando-se pela proliferação e infiltração de sua polpa vermelha, dos sinusóides hepáticos e da medula óssea. Apresenta comportamento agressivo, com baixa taxa de resposta à quimioterapia. Prevalente em adultos jovens, do sexo masculino, manifesta-se com dor abdominal, hepatoesplenomegalia e trombocitopenia acentuada, além de sintomas sistêmicos e ausência de linfadenopatia. O tratamento engloba esplenectomia e quimioterapia. O transplante autólogo pode ser indicado para consolidação quando há resposta ao tratamento. Em nosso caso, o rápido desfecho fatal da paciente chama a atenção para a necessidade de reconhecimento e tratamento precoce nesses casos. **Conclusão:** O LHETGD é uma doença rara, de prognóstico reservado, com múltiplos relatos de atraso diagnóstico devido à ausência de sintomas específicos da doença. Faz-se necessário o diagnóstico precoce, além de novos estudos para melhorar a resposta ao tratamento e a expectativa de vida dos pacientes.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.659>

LINFOMAS NA AMAZÔNIA LEGAL: O IMPACTO DE UM DIAGNÓSTICO TARDIO

IA Praxedes^a, IC Scharff^b, CO Nascimento^a, AC Garcia^a, WF Silva^b, IA Negri^a, IA Negri^a, IC Scharff^b, DR Gonzaga^c, VHS Reis^d

^a Centro Universitário Maurício de Nassau (UNINASSAU), Cacoal, RO, Brasil

^b Hospital Regional de Cacoal (HRC), Cacoal, RO, Brasil

^c Centro Universitário São Lucas, Porto Velho, RO, Brasil

^d Universidade Federal do Tocantins (UFT), Palmas, TO, Brasil

Introdução: Em regiões como a Amazônia Legal, o acesso à saúde e a disponibilidade de hematologistas é restrito, dificultando o diagnóstico e estabelecimento do tratamento. Partindo de um estudo epidemiológico prévio exposto na National Comprehensive Cancer Network, o qual demonstrou que os Linfomas não-Hodgkin (LNH) nesta região apresentam maiores taxas de subtipos agressivos, assim como um diagnóstico preponderantemente tardio. Esse estudo objetiva avaliar o impacto desse atraso na resposta ao tratamento. **Materiais e métodos:** Conduzimos um estudo comparativo, multicêntrico, retrospectivo, em uma região da Amazônia legal, com 2 grupos de amostras independentes. Identificamos 68 pacientes com diagnóstico de LNH, no período de 2019 até 2023, tendo realizado pelo menos 6 ciclos de terapia. Comparamos a resposta ao tratamento de pacientes diagnosticados em estágio inicial da doença (I e II) com pacientes classificados em estágios avançados (III e IV). Tendo como referência a nova classificação de Lugano, foram utilizados Biópsia de Medula óssea e TC para estadiamento e para avaliação da resposta TC e PET-TC. **Resultados:** Dos 68 pacientes com LNH analisados, 28 compuseram o grupo dos pacientes os quais foram diagnosticados em estágio I/II e 40 em estágio III/IV (41% vs. 59%, $p=0,016$). Respectivamente,

comparando a taxa de resposta ao tratamento entre os grupos, (92,8% vs. 20%) apresentaram Resposta Completa (RC), (3,6% vs. 40%) Resposta Parcial (RP) e (3,6% vs. 32,5%) Sem Resposta/Doença Estável (SD). Apenas o segundo grupo apresentou pacientes com Doença em Progressão (7,5%), assim como recidivados. **Discussão:** Observando o n total de pacientes do estudo, já é possível identificar a prevalência do diagnóstico tardio. A RC foi hegemônica nos pacientes em estágio I/II, enquanto que no grupo III/IV prevaleceu a RP. Analisando proporcionalmente os subtipos de LNH, o de Células T e Difuso de grandes células B (DGCB) foram diagnosticados mais precocemente. Enquanto que os linfomas de Burkitt e do Manto foram diagnosticados em estágios mais avançados. O de Zona Marginal esplênico apresentou a maior taxa de recidivas e o DGCB-Alto Grau o subtipo que menos respondeu ao tratamento. **Conclusão:** O diagnóstico do LNH em estágio mais avançado, assim como seu subtipo, foram fatores de impacto na resposta ao tratamento, diminuindo a probabilidade de uma resposta completa e aumentando a taxa de recidivas. Uma vez que o diagnóstico do LNH é precoce em 53% a nível Brasil, segundo dados do DATASUS, este estudo demonstra uma grande vulnerabilidade da saúde onco hematológica na região da Amazônia Legal.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.660>

ESPOROTRICOSE COMO GATILHO PARA LINFOMA DE CÉLULAS B TIPO PERNA?

PAD Santos^a, LJOV Araújo^b, DF Vellasco^a, JD Ribeiro^a, BCC Reis^{b,c}

^a Faculdade de Ciências Médicas de Três Rios, Três Rios, RJ, Brasil

^b Universidade de Vassouras, Vassouras, RJ, Brasil

^c Centro de Terapia Oncológica de Petrópolis (CTO), Petrópolis, RJ, Brasil

Introdução: Os linfomas cutâneos de uma forma geral não são tumores agressivos porém em algumas ocasiões podemos encontrar algumas formas que requerem tratamento de forma mais imediata, cujo qual o subtipo cutâneo difuso de grandes células B tipo perna (LDCBTP) se encontra nessa categoria. Demonstra sua importância ao trazer o relato de um linfoma não Hodgkin raro, com diagnóstico complicado e, na maior parte das vezes, atrasado devido aos raríssimos estudos sobre o tema. Entretanto, o objetivo foi demonstrar as principais características da doença, tais como a abordagem diagnóstica e o estadiamento e de um possível gatilho. Sendo uma doença agressiva, é de suma importância haver maior propagação do conhecimento para ajudar no diagnóstico precoce da doença e, por conseguinte, na opção de um tratamento mais eficiente. **Relato de caso:** Paciente do sexo feminino, 83 anos, procura atendimento médico referindo 2 nódulos, contíguos, e algumas manchas hipercrômicas, em membro inferior direito. Realizado a biópsia da lesão, foi diagnosticada com esporotricose com consequente prescrição de Itraconazol. Inicialmente, houve retração de um dos nódulos e das manchas hipercrômicas, finalizando o tratamento alguns meses depois. Porém, um dos nódulos não houve

regressão esperada. Posteriormente, após nova realização de biópsia, foi definido diagnóstico de linfoma cutâneo primário células B tipo perna, sendo encaminhada para o especialista em hematologia para prosseguimento. Foi realizado exames de imagem e de sangue para avaliação pré tratamento e de estadiamento e iniciado protocolo com mini R-CHOP. **Discussão:** O LCDCBTP geralmente afeta mulheres idosas, compreendendo 4% de todos os linfomas cutâneos e se apresenta com tumores vermelho-marrom a azul rapidamente progressivos envolvendo uma ou ambas as pernas. É um subtipo com chances de acometimento extracutâneo. Não há fatores de risco claramente definidos para o desenvolvimento desta doença e não há tendência hereditária identificável o que torna curioso o caso descrito, entendendo que a esporotricose poderia ser um ponto de gatilho, assim como vemos em linfomas não Hodgkin difuso de grandes células B sistêmico, já que os nódulos apareceram em mesma época estão em contato. Por se tratar de um distúrbio raro, faltam grandes estudos sobre a terapia. Os dados publicados sobre o tratamento consistem inteiramente em revisões retrospectivas e relatórios anedóticos porém as recomendações são similares ao linfoma difuso de grandes células B sistêmico assim como os casos refratários. Sendo então terapia de primeira linha com R-CHOP com ou sem radioterapia local.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.661>

LINFOMA PLASMABLÁSTICO RECIDIVADO EM PACIENTE IMUNOCOMPETENTE: RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA

PC Gontijo ^{a,b}, DDVC Branco ^b, FCS Bicalho ^b, FT Arruda ^b, GL Neves ^b, GMC Parreiras ^b, IP Nogueira ^b

^a Cetus Oncologia, Belo Horizonte, MG, Brasil

^b Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCM-MG), Belo Horizonte, MG, Brasil

Objetivos: O linfoma plasmablastico (LPB) é um linfoma não-Hodgkin raro, agressivo e formado por grandes células neoplásicas CD20-negativo e com fenótipo plasmocítico. Apesar de inicialmente ter sido descrito em pacientes portadores do vírus HIV e de outras imunodeficiências, mais recentemente também foi identificado em pacientes imunocompetentes. Este relato de caso e revisão de literatura tem como objetivo apresentar a história de uma paciente diagnosticada com LPB, bem como discutir seu quadro clínico extremamente incomum e os desafios para diagnóstico e tratamento dessa condição. **Materiais e métodos:** Foram utilizados dados obtidos por meio da anamnese, do exame físico, da propedêutica e do plano terapêutico da paciente, além de literatura publicada nas bases de dados PubMed e Scielo. **Resultados:** Paciente do sexo feminino, 46 anos, assintomática, com história pregressa de sífilis e Epstein-Barr vírus positivo, observou, em 09/2020, durante autoexame, nódulo na mama esquerda, motivando propedêutica adequada. Em 11/2020 foi submetida a uma quadrantectomia esquerda e biópsia de linfonodos sentinela. Em 12/2020, a análise da biópsia excisional confirmou o diagnóstico de LPB estágio IV-A, de forma que em 02/

2021 iniciou-se quimioterapia com protocolo EPOCH. Em 06/2021, foi identificada uma resposta metabólica parcial ao protocolo EPOCH, o que motivou uma troca para o protocolo DHAP, resultando em uma resposta metabólica completa em 12/2021. A paciente foi submetida a um transplante de medula óssea (TMO) autólogo para consolidação do tratamento em 05/2022, e o PET-CT pós-TMO revelou recidiva de lesões em região cervical, coluna e reto. Entretanto, o tamanho das lesões contraindicava a realização de biópsia. A paciente está em seguimento oncológico e permanece assintomática. **Discussão:** Este relato de caso apresenta um cenário individualizado, já que apesar de a paciente apresentar uma imuno-histoquímica característica para a doença (CD20+, Ki-67+, CD138+), sua evolução clínica foi bastante incomum. Diagnosticada com LPB em estágio IV-A (sobrevida esperada de cerca de 9 meses), a paciente teve resposta completa à quimioterapia. Entretanto, 5 meses depois, evoluiu com recidiva da doença. Nesse contexto, por mais que os parâmetros propedêuticos indiquem presença de LPB na paciente, ela permaneceu assintomática desde o diagnóstico inicial, sofrendo somente com os efeitos adversos da quimioterapia. Além disso, por não apresentar nenhum fator de imunossupressão crônica, a paciente não se enquadra no perfil do grupo que historicamente apresenta a doença. Pela apresentação clínica heterogênea da doença e pela dificuldade em estabelecer um padrão de tratamento, no momento, é questionável o seguimento terapêutico. Os principais protocolos quimioterápicos já foram instituídos e a possibilidade de um novo TMO é limitada, tendo em vista que um TMO autólogo já foi realizado e que os familiares de primeiro grau não são compatíveis. **Conclusão:** Este relato de caso destaca a dificuldade de se estabelecer um tratamento adequado para o LPB, já que não há consenso na literatura acerca dos protocolos propedêuticos e terapêuticos de tal condição. Demonstra ainda a importância de uma abordagem multidisciplinar e individualizada para cada paciente, principalmente por se tratar de uma neoplasia rara que pode se apresentar clinicamente de forma incomum.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.662>

ACOMETIMENTO DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL POR LINFOMA FOLICULAR: UM RELATO DE CASO

RO Nalesso, NM Santana, A Cost-Neto, CLG Farias, GD Amarante, PP Neffá, RC Bonardi, EM Rego

Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino (IDOR), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: Os linfomas Não-Hodgkin representam um grupo heterogêneo, sendo o linfoma folicular o tipo indolente mais comum, representando cerca de 70% deste subgrupo. Geralmente cursa com quadros oligossintomáticos e de evolução lenta, além de ser raro o acometimento de outros órgãos. Poucos estudos avaliaram até o momento o acometimento do sistema nervoso central por linfomas de baixo grau devido à sua baixa incidência. **Objetivo:** Relatar caso clínico referente à apresentação atípica de acometimento do sistema nervoso

central por linfoma folicular. **Métodos:** Os dados foram obtidos após revisão do prontuário. **Caso clínico:** O.P.S, 61 anos. Iniciado em janeiro de 2023 quadro de dor e parestesia em membros inferiores. Evolui com diplopia, estrabismo divergente e paraparesia crural em março de 2023 quando realizada internação para investigação etiológica. Exames de ressonância magnética iniciais demonstrando: impregnação anômala pelo meio de contraste em diversos nervos cranianos, com espessamento difuso do III e V par; espessamentos pré e pós-ganglionares de múltiplas raízes nervosas nos níveis cervicais, torácicos e lombares, de forma mais evidente nas raízes da cauda equina; espessamento da raiz direita de S1, formando massa pré-sacral na altura dos níveis S1-S2, com sinais de invasão óssea. PET-CT: Formação hipointensiva hepática, linfonodomegalias abdominais, focos de captação intra-ósseos e captação difusa e heterogênea na medula espinal. Frente ao quadro neurológico, foi realizada imunofenotipagem de líquor que sugeria infiltração neoplásica hematológica. Prosseguindo a investigação, foi realizada biópsia da massa pré-sacral, imunohistoquímica a seguir: Linfoma folicular grau 1-2, CD20 +, CD10 +, BCL2 +, LMO2 +, HGAL +, CD3 -, CD5 -, CD23 -, Ciclina D1 -, Ki67 + em 40%. Iniciado tratamento com 02 ciclos de R-CHOP associados à MTX-HD além de 10 ciclos de QTIT. Resposta parcial após reavaliação por PET-CT. Programada segunda linha de tratamento ambulatorial com Rituximab+Lenalidomida devido às toxicidades à primeira linha. **Discussão:** Os diagnósticos de acometimento do sistema nervoso central por linfomas não-Hodgkin representam cerca de 8% de todos os casos, geralmente relacionados à subtipos de caráter agressivo como o linfoma de Burkitt ou à transformação histológica de linfomas indolentes para doença de alto grau, considera-se um risco de 2% ao ano de transformação para linfoma difuso de grandes células B. Contudo, estudos sugerem que linfomas indolentes podem acometer o sistema nervoso central em torno de 3% dos casos. A sobrevida global dos pacientes com linfoma folicular teve melhora importante desde a introdução do rituximab e a associação com lenalidomida tem sido estudada com bons resultados em pacientes recaídos/refratários. O prognóstico dos pacientes com linfoma folicular é pior quando ocorre acometimento do sistema nervoso central. **Conclusão:** Apesar de ser uma doença indolente, o linfoma folicular pode acometer o sistema nervoso central. São importantes as descrições desses casos para discussão de abordagens que otimizem o tratamento e sobrevida desses pacientes.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.663>

LINFOMA NÃO HODGKIN DA ZONA MARGINAL EXTRANODAL TIPO TECIDO LINFOIDE ASSOCIADO A MUCOSA COM ACOMETIMENTO DE COLUNA TORÁCICA: UM RELATO DE CASO DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO NO RIO DE JANEIRO

GLV Moraes, MGF Avila, JB Barros, TFPD Nascimento, FOC Souza, TS Lichotti, MN Ferreira, GJ Almeida, KG Frigotto, VRGA Valvesse

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: Linfomas primários ósseos são raros, representando menos de 1% dos linfomas não Hodgkin (LNH). Os linfomas LNH da zona marginal extranodal tipo tecido linfoide associado a mucosa (MALT) originados da coluna vertebral são extremamente raros, e somente 7 casos foram descritos. Devido a raridade da doença, a seleção de um tratamento adequado ainda não é totalmente definido, com destaque para a remoção cirúrgica associada a radioterapia, porém deve levar em consideração o local, o estágio e as características clínicas de cada paciente.

Apresentação do caso: Paciente do sexo feminino, 56 anos, com lombalgia à direita, evoluindo com irradiação para flanco direito, fraqueza dos membros inferiores (MMII), e sintomas constitucionais. O exame neurológico identificou marcha talonante, força grau 4 em MMII, sensibilidade superficial reduzida, sensibilidade vibratória abolida, sensibilidade profunda reduzida, propriocepção alterada, reflexo cutâneo plantar exacerbado, e hiperreflexia do aquileu. Foram solicitadas sorologias e exames laboratoriais, com resultados normais. Foi iniciada corticoterapia para alívio dos sintomas neurológicos, com dexametasona intravenosa 4 mg de 6 em 6 horas por 4 dias, com boa resposta, seguindo com redução da dose nos dias seguintes. A ressonância magnética mostrou formação expansiva extra dural sólida, ocupando dois terços do diâmetro do canal vertebral, deslocando e comprimindo a medula dorsal para esquerda, com biópsia de medula óssea mostrando infiltração. Realizou-se exames para screening de tumor primário em outro sítio através de exames de tomografia computadorizada, mas não foi encontrada lesão suspeita de malignidade. Realizada laminectomia, com resultado histopatológico de linfoma MALT estágio IVB. O estudo imuno-histoquímico apresentou positividade para CD20, Bcl-2, e Bcl-6, pesquisa de antígeno de proliferação Ki-67 em cerca de 3% das células, e negatividade para CD10, CD3, MUM-1, CD23 e CD21. Feita quimioterapia adjuvante, com 8 ciclos do protocolo R-CHOP (rituximabe 600 mg / ciclofosfamida 1 g / doxorrubicina 80 mg / vincristina 2 mg / prednisona 100 mg). Durante o tratamento a paciente apresentou melhora da resposta motora após 3 ciclos de quimioterapia, e realizou acompanhamento com a equipe de fisioterapia. Seguido de manutenção com rituximabe mensal por 2 anos. Evoluiu com remissão completa da lesão, em acompanhamento há 8 anos. **Conclusão:** O relato de caso apresentado é uma manifestação incomum de LNH de zona marginal extranodal do tipo MALT primário da coluna vertebral e sintomas de compressão medular, sendo relatados apenas dois casos na literatura nos últimos 10 anos, com acometimento da coluna espinal, epidurais e anatomicamente fora do SNC e da dura-máter. Porém este o único com infiltração da medula óssea, por ser um linfoma formado no canal intrarraquidiano, ou seja, presentes no canal vertebral, porém fora do canal medular. Embora o prognóstico tenha sido bom no caso relatado, é necessário acompanhamento para rastrear qualquer recidiva ou transformação em linfoma de alto grau. A seleção de um tratamento adequado ainda não é totalmente definido, assim é

necessário o desenvolvimento de novos estudos, que possam permitir o uso de agentes direcionados ao tratamento.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.664>

SAFETY AND EFFICACY FINDINGS OF A PHASE 1B/2 STUDY OF NANATINOSTAT PLUS VALGANCICLOVIR FOR TREATMENT OF RELAPSED/REFRACTORY EPSTEIN-BARR VIRUS-POSITIVE DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA

M Capra^a, P Scheinberg^b, J Pereira^c,
B Haverkos^d, S Spruill^e, D Strickland^f, P Porcu^g

^a Centro Integrado de Hematologia e Oncologia,
Hospital Mãe de Deus, Porto Alegre, Brazil

^b Division of Hematology, A Beneficência Portuguesa
de São Paulo (BP), São Paulo, Brazil

^c Division of Hematology, Hospital das Clínicas,
Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo
(HCFMUSP), São Paulo, Brazil

^d Division of Hematology, University of Colorado,
Denver, United States

^e Applied Statistics and Consulting, Spruce Pine,
United States

^f Viracta Therapeutics, Inc., Cardiff, United States

^g Division of Hematologic Malignancies and
Hematopoietic Stem Cell Transplantation,
Department of Medical Oncology, Thomas Jefferson
University Hospital, Philadelphia, United States

Background: Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is one of several lymphoid malignancies in which Epstein-Barr virus (EBV) can play a significant role in pathogenesis. An estimated 5–14% of DLBCL cases are linked to EBV, which is associated with poor prognosis and 5-year survival rates as low as 25%. EBV is an attractive and druggable, but largely untapped, non-host tumor target, partly due to its latency. Most EBV genes, including those of the lytic cycle, are epigenetically silenced, preventing effective viral targeting. However, reactivation of viral gene expression with a histone deacetylase inhibitor (HDACi), combined with a DNA synthesis inhibitor, such as ganciclovir and its oral prodrug valganciclovir (VGCV), is an effective strategy to induce EBV+ tumor cell apoptosis. The safety and efficacy of this novel therapeutic strategy was investigated here using the HDACi nanatinostat (Nstat) and VGCV in patients (pts) with EBV-positive (EBV+) DLBCL. **Methods:** This Phase 1b/2 study (NCT03397706) assessed Nstat +VGCV in pts aged ≥18 years with EBV+ relapsed/refractory lymphoid malignancies. For inclusion, pts must have had ≥1 prior systemic therapies and no viable curative treatment options. Phase 1b evaluated safety and defined the recommended Phase 2 dose of Nstat+VGCV. Safety was assessed from first drug administration until 28 days post-last dose or until the start of a new anticancer therapy. Phase 2 assessed efficacy (overall response rate [ORR]). Here, subgroup analysis data of pts with DLBCL are reported. **Results:** Ten pts with DLBCL were included in the Safety Analysis Set. The median age was 76 years, 70% of pts were male and 80% had stage 3

–4 disease. At the data cut-off (May 4, 2023), all pts had reported ≥1 treatment-emergent adverse event (TEAE). The most common any-grade TEAEs were fatigue (n = 8, 80%), neutropenia (n = 6, 60%), anemia, and decreased platelet count/thrombocytopenia (both n = 5, 50%). The most common grade ≥3 TEAEs were neutropenia (n = 5, 50%), anemia (n = 3, 30%), and decreased white blood cell/lymphocyte count (n = 2, 20%). The most common any-grade TEAEs related to the study drugs were fatigue, neutropenia (both n = 6, 60%), anemia, and decreased platelet count/thrombocytopenia (both n = 4, 40%). Five pts (50%) reported ≥1 serious TEAE. Four pts (40%) experienced study drug-related serious adverse reactions, namely atrial fibrillation (n = 2, 20%), febrile neutropenia, and myelodysplastic syndrome (both n = 1, 10%). No deaths due to events related to the study drugs were reported. Nine pts were evaluable for efficacy (1 excluded due to an unrelated serious adverse event). Three pts (33.3%) had a complete response (CR) and 3 (33.3%) had a partial response (PR); 1 pt (11%) had stable disease (SD). The ORR was 66.7%, with a 77.8% disease control rate (CR+PR+SD). At data cut-off, the duration of response (DoR) was not evaluable, as 3 pts remained on study treatment with DoR values of 11.2 (CR), 42.5 (PR) and 49.7 (CR) months. **Conclusions:** Encouraging safety and efficacy findings were observed with Nstat+VGCV in DLBCL, with durable disease control in responders. Hematologic toxicities were consistent with the VGCV safety profile. An ongoing confirmatory Phase 2 study (NCT05011058) will provide further data on this novel treatment combination for EBV+ lymphomas. Editorial support for this abstract was funded by Viracta.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.665>

A PHASE 1B/2 STUDY EVALUATING THE SAFETY AND EFFICACY OF NANATINOSTAT PLUS VALGANCICLOVIR FOR TREATMENT OF RELAPSED/REFRACTORY EPSTEIN-BARR VIRUS-POSITIVE NODAL PERIPHERAL T-CELL LYMPHOMA

J Pereira^a, P Scheinberg^b, M Capra^c, P Porcu^d,
S Spruill^e, D Strickland^f, B Haverkos^g

^a Division of Hematology, Hospital das Clínicas,
Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo
(HCFMUSP), São Paulo, Brazil

^b Division of Hematology, A Beneficência Portuguesa
de São Paulo (BP), São Paulo, Brazil

^c Centro Integrado de Hematologia e Oncologia,
Hospital Mãe de Deus, Porto Alegre, Brazil

^d Division of Hematologic Malignancies and
Hematopoietic Stem Cell Transplantation,
Department of Medical Oncology, Thomas Jefferson
University Hospital, Philadelphia, United States

^e Applied Statistics and Consulting, Spruce Pine,
United States

^f Viracta Therapeutics, Inc., Cardiff, United States

^g Division of Hematology, University of Colorado,
Denver, United States

Background: Around 40% of peripheral T-cell lymphomas (PTCL) are linked to Epstein-Barr virus (EBV), which is associated with poor prognosis and 5-year overall survival rates as low as 20%. EBV is latent in tumors: most viral genes, bar those driving host cell growth and apoptosis blockade, are silenced. However, novel therapeutics aim to target EBV-positive (EBV+) tumors by reinstating viral gene expression to activate the nucleoside analogue ganciclovir (GCV) that inhibits viral and tumor DNA synthesis and prompts cell death. The safety and efficacy of this strategy was evaluated here with the histone deacetylase inhibitor nanatinostat (Nstat) and the oral pro-drug of GCV, valganciclovir (VGCV), in patients (pts) with EBV+ PTCL. **Methods:** This Phase 1b/2 study (NCT03397706) assessed Nstat+VGCV in pts aged ≥ 18 years with EBV+ relapsed/refractory lymphoid malignancies who had ≥ 1 prior systemic therapy and no viable curative treatment options. EBV status was determined by the site or central laboratory on a specimen representative of the current disease. Phase 1b evaluated safety (from first drug administration until 28 days post-last dose or until the start of a new anticancer therapy) and established the recommended Phase 2 dose. Phase 2 assessed efficacy (overall response rate [ORR]). Here, subgroup analysis data from pts with PTCL (angioimmunoblastic T-cell lymphoma [AITL] and PTCL not otherwise specified [PTCL-NOS]), are reported. **Results:** Thirteen patients with nodal PTCL (8 AITL, 5 PTCL-NOS) were enrolled. The median age was 68.4 years, 69% were male, and 92% had stage 3–4 disease. At data cut-off (May 4, 2023), all pts had ≥ 1 treatment-emergent adverse event (TEAE). The most common (reported in $\geq 10\%$ of pts) any-grade TEAEs were decreased white blood cell (WBC)/lymphocyte count ($n = 6$, 46%), fatigue and diarrhea (both $n = 5$, 38%) (Table 1). Grade ≥ 3 TEAEs included decreased WBC/lymphocyte count ($n = 4$, 31%) and decreased neutrophil count ($n = 3$, 23%). The most common any-grade, study drug-related TEAEs were nausea and increased blood creatine (both $n = 4$, 31%); anemia, fatigue, diarrhea, decreased neutrophil count, decreased appetite and decreased WBC/lymphocyte count were the next most common (all $n = 3$, 23%). Of the most common study drug-related TEAEs, most (76%) were grade 1/2. Three pts had ≥ 1 serious TEAE, including infection, gastrointestinal disorders and new neoplasm. No serious adverse reactions or deaths due to events related to the study drugs were reported. Eight pts were evaluable for efficacy (5 pts non-evaluable due to TEAEs [$n = 3$], investigator decision [$n = 1$] and EBV– status [$n = 1$]). Three pts (37.5%) had complete responses (CR), 1 (12.5%) had a partial response (PR), 1 had stable disease (SD) and 3 had progressive disease. The ORR was 50%, with a 62.5% disease control rate (DCR [CR+PR+SD]). The median duration of response (DoR) was 17.3 months (mos). ORR and DCR were similar in AITL and PTCL-NOS, but DoR was longer in pts with AITL ($n = 2$, 38.3 mos) compared with PTCL-NOS ($n = 2$, 6.1 mos). **Conclusions:** Encouraging safety and efficacy findings were observed with Nstat+VGCV in PTCL. Hematologic toxicities were consistent with the VGCV safety profile. An ongoing Phase 2 study (NCT05011058) will provide further data on this novel therapy for EBV+ lymphomas. Editorial support for this abstract was funded by Viracta.

LINFOMA ANAPLÁSICO DE GRANDES CÉLULAS ASSOCIADO A IMPLANTE MAMÁRIO COM ACOMETIMENTO SISTÊMICO E MANIFESTAÇÕES ARTICULARES

JTDS Filho, AB Paulo, YECD Maciel, LSB Machado, MJP Gonçalves, MCF Artiles, MFLF Amoy, LVL M Abreu

Faculdade de Medicina de Campos (FMC), Campos dos Goytacazes, RJ, Brasil

Introdução: O linfoma anaplásico de grandes células associado a implante mamário (BIA-ALCL), é um linfoma não-Hodgkin de células T relacionado à colocação de próteses mamárias, com origem no fluido e tecido cicatricial (cápsula fibrosa) ao redor do implante. Apresenta-se frequentemente como seroma tardio ao redor no implante. Menos de 10% dos pacientes apresentam disseminação linfonodal e sintomas sistêmicos. **Objetivo:** Relatar um caso de linfoma anaplásico de grandes células associado a implante mamário com disseminação sistêmica e sintomas predominantemente articulares. **Relato de caso:** Paciente de 60 anos, sexo feminino, branca, iniciou quadro de dores articulares em pequenas e médias articulações com evolução de cerca de 6 meses. Recebeu tratamento com cetoprofeno, hidroxicloroquina, metotrexato e prednisona com controle parcial das dores. Após 4 meses de sintomas, começou a apresentar febre vespertina, sudorese e emagrecimento. Encontrava-se em regular estado geral, hipocorada +/4, sem linfonodomegalias palpáveis ou alterações relevantes ao exame físico. Apresentava discreta anemia, elevação de PCR e VHS, com marcadores reumáticos e outros exames normais. A tomografia de tórax evidenciou linfonodos mediastinais (2,1 cm) e pequeno volume de líquido envolvendo a prótese mamária esquerda. O PET CT Scan que demonstrou linfonodos e linfonodomegalias localizados em fossa supraclavicular, paratraqueal, pre-vascular, subcarinal (15 mm, SUVmax 9,5), além de imagem de densidade líquida (seroma) envolvendo a prótese mamária esquerda (SUVmax 3,9). Foi submetida a cirurgia de explante da prótese mamária. O exame histopatológico e imunohistoquímico da cápsula e linfonodo axilar foi compatível com BIA-ALCL, CD30 positivo, ALK negativo. Apresentava estadiamento III (T4N2M0). Foi submetida a tratamento quimioterápico com BV-CHP (brentuximab vedotin, ciclofosfamida, doxorubicina e prednisona), atingindo resposta completa, mantida há 2 anos. **Discussão:** O BIA-ALCL é uma neoplasia linfóide rara que, segundo dados da FDA, até 04/2022 foram totalizados 1130 casos no mundo. Sua patogênese tem como hipótese o processo inflamatório desencadeado pela resposta dos macrófagos frente ao tecido do implante, liberando citocinas com quimiotaxia e expansão clonal de linfócitos T CD30 reativos e aberrantes. As apresentações clínicas mais comuns são localizadas, com massa ao redor do implante, dor mamária, retração de cápsula e seroma. Nesses casos, o tratamento envolve a explantação da prótese com excisão completa da cápsula e qualquer massa adjacente. Por outro lado, a doença avançada corresponde cerca de 9% dos casos, com sobrevida global em 5 anos de 75%, significativamente menor quando comparado com 97,9% naqueles com doença localizada. Como a grande maioria dos pacientes com BIA-ALCL

apresenta doença localizada, não há uma abordagem padrão para o tratamento sistêmico da doença avançada. Considerando os dados do estudo ECHELON-2 para pacientes com linfoma de células T periféricas CD30 positivo, a paciente foi tratada com o BV-CHP, atingindo resposta completa no seguimento de 2 anos pós tratamento. **Conclusão:** Os BIA-ALCL são linfomas raros, e ainda mais incomuns quando possui disseminação sistêmica (estágios III-IV). A apresentação de relatos de caso como este é importante para o conhecimento da doença e compreensão sobre sua evolução e resposta terapêutica haja vista que a literatura e a experiência em relação a esse cenário clínico permanecem escassas.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.667>

RELATO DE CASO: LINFOMA DE BURKITT ISOLADO EM APÊNDICE CECAL

TS Hahn^a, GCL Bellini^a, EW Silva^a, MFL Pezzi^a, LV Calderan^a, BK Losch^a, LM Lorenzini^a, AH Schuck^a, A Kittel^b, ACF Segatto^b, KCN Corbellini^b

^a Universidade de Caxias do Sul (UCS), Caxias do Sul, RS, Brasil

^b Hospital Geral de Caxias do Sul, Caxias do Sul, RS, Brasil

Introdução: O Linfoma de Burkitt (BL) é um linfoma não Hodgkin (LNH) altamente agressivo devido à desregulação do gene MYC, mantendo alta expressão desse gene o qual é responsável pelo crescimento, divisão e morte celular, fazendo o linfoma se desenvolver rapidamente. Ainda não há tratamento bem estabelecido para esse tipo de tumor, porém a quimioterapia combinada agressiva parece ser útil. **Objetivo:** Relatar um caso de Linfoma de Burkitt isolado em apêndice cecal. **Relato do caso:** Menino, 12 anos, previamente hígido, procurou atendimento na emergência de hospital terciário queixando-se de dor abdominal por 2 semanas com piora há 2 dias, inicialmente de maneira difusa mas com lateralização para flanco direito. Negava febre, náuseas, vômitos ou anorexia. Ademais, apresentava dor abdominal à palpação profunda de flanco direito, com massa palpável nesta região. Neste momento, suspeitou-se de apendicite, procedendo-se à laparotomia no mesmo dia. Durante a cirurgia, identificou-se apêndice edemaciado com tumoração em sua base de aproximadamente 5 cm. Assim, optou-se por realizar colectomia direita com ileostomia e linfadenectomia regional, tendo resultados de anatomopatológico de Linfoma Não-Hodgkin de alto grau com linfonodos e margens livres de neoplasia. Já a imuno-histoquímica veio com CD20 positivo, BCL6 positivo e Ki-67 em 100%, confirmando Linfoma de Burkitt. Durante o estadiamento, não foi encontrada doença em nenhum outro sítio, inclusive medula e líquor negativos. Assim, realizou tratamento quimioterápico com Protocolo FAB LMB 96 conforme grupo A, realizando dois ciclos de COPAD, respondendo à quimioterapia, com boa evolução clínica e remissão completa conforme PET-CT. Segue acompanhamento sem sinais de recidiva da doença. **Discussão:** O BL é o segundo principal linfoma da infância, representando cerca de 30% dos casos. A

forma não endêmica (esporádica) costuma ter apresentação abdominal, como é o caso do paciente relatado, o qual teve acometimento de ceco. Devido sua fisiopatologia, possui uma fração de crescimento muito alta, sendo frequentemente encontrado Ki-67+ próximo de 100%. A sintomatologia varia em relação ao local acometido, geralmente de forma aguda ou subaguda podendo haver sintomas constitucionais de febre, sudorese noturna ou perda de peso, além de compressão de estruturas próximas pelo seu grande tamanho, inclusive, simular apendicite aguda. Quanto ao tratamento, ainda não existe um padrão ouro, sendo necessário otimizar o tratamento conforme gravidade, prevenir a recidivas, diminuir a toxicidade de órgãos e efeitos tardios. No caso em questão, optou-se pela realização do Protocolo FAB LMB 96 (Grupo A) pela menor toxicidade e estadiamento Ia de Ann Arbor, visto o acometimento isolado do apêndice. **Conclusão:** O linfoma de Burkitt é uma neoplasia agressiva, que apresenta crescimento rápido, podendo surgir em qualquer tecido linfático, inclusive no apêndice. A doença geralmente é grave, com tratamentos intensos e tóxicos, mas também resposta rápida à quimioterapia, com chances consideráveis de cura quando há estadiamentos precoces.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.668>

LINFOMA DE CÉLULAS B PRIMÁRIO DO MEDIASTINO COM RECAÍDA NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL OCASIONANDO PAN-HIPOPITUITARISMO: RELATO DE CASO

MEF Barbosa, JNM Lins, LG Siqueira

Instituto de Educação Médica (IDOMED), Faculdade de Medicina, Universidade Estácio de Sá (UNESA), Juazeiro, BA, Brasil

Introdução: O Linfoma de células B primárias do Mediastino (LBPM) é representado, frequentemente, como uma massa tumoral que se localiza, principalmente, no mediastino anterior e correspondem a 10% dos Linfomas Difusos de Grandes Células B (LDGCB). O LBPM tem o potencial de se alastrar para órgãos adjacentes, assim como outros tecidos, vide adrenal, rim e Sistema Nervoso Central (SNC). Com isso, objetiva-se descrever um relato de caso sobre LBPM, que apresentou remissão após quimioterapia, com posterior recaída no SNC Suprasselar, gerando Pan-hipopituitarismo. **Materiais e métodos:** Teve como ênfase a busca por dados presentes nos prontuários e nos laudos dos exames realizados. **Relato de caso:** Paciente masculino, 24 anos, apresentou quadro de sensação de pressão em face, acompanhado de desconforto torácico há 2 semanas. Diante disso, inicialmente, foi tratado com Amoxicilina com Clavulonato para sinusite. Após isso, retorna à emergência sem melhora clínica, somada a edema no pescoço. Em seguida, foram solicitadas Tomografias Computadorizadas (TC), com achados em tórax: massa lobulada na região Anterossuperior do mediastino medindo 8,3x5,8 cm, reduzindo 50% do lúmen da veia cava superior. Logo, foi concluída a Síndrome de Veia Cava Superior como a provável hipótese diagnóstica da sensação de pressão em face. Em seguida, foi realizada uma biópsia guiada por TC da

massa em mediastino, no qual evidenciou um resultado compatível com LBPM, com imuno-histoquímica: CD20+, BCL6+, MUM-1+, CD23+, CD45+, CD30+. Ki- 67 alto índice. Nesta ocasião, o estadiamento clínico Ann Arbor IIA. Foi realizada quimioterapia citorrredutora COP e na sequência foi instituída quimioterapia com protocolo R-DA-EPOCH por 6 ciclos. Após isso, PET CT expôs estudo sem evidência de lesões hipermetabólicas com relevância oncológica, tendo resposta completa após o 6º ciclo. Dois meses após, o paciente abre quadro febril de origem indeterminada mais desconforto em mamilos, barramento visual e disfunção sexual. Posto isso, novas TC não mostraram lesões expansivas. Pela queixa do desconforto mamilar foi solicitado prolactina, revelando nível elevado. Isso motivou a realização de uma Ressonância Magnética (RNM) de crânio e hipófise, com visível recaída do linfoma em hipotálamo, infiltrando quiasma óptico bilateralmente. Foram dosados hormônios pituitários com todos abaixo dos seus níveis séricos normais, evidenciando Pan-Hipopituitarismo. Realizou-se protocolo de quimioterapia de resgate, MATRIX, junto com reposição hormonal. Uma nova RNM apontou uma redução total de 80% da lesão no SNC. No momento o paciente encontra-se em aguardo de um transplante de Medula óssea autólogo. **Discussão:** O LBPM se apresenta como massa localizada no mediastino anterior com crescimento acelerado, tendo sintomas como tosse, dispneia, disfagia e síndrome da veia cava superior precocemente. É mais comum a invasão de pleura, pulmão, pericárdio e parede torácica que em outras variantes de LDGCB. Ademais, em casos de disseminação, o SNC é comumente acometido. **Conclusão:** O caso demonstra o poder que alguns subtipos de Linfomas têm de acometer outros tecidos e órgãos. Logo, o caso trata-se de um LBPM que, mesmo apresentando uma boa remissão quimioterápica, apresentou-se em uma forma extranodal, acometendo o SNC, o que trouxe como consequência para o paciente um Pan-hipopituitarismo.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.669>

RELATO DE CASO: LINFOMA/LEUCEMIA LINFOBLÁSTICO DE CÉLULAS T REFRATÁRIO

AH Schuck^a, CT Burtet^a, TS Hahn^a, EW Silva^a,
MFL Pezzi^a, LV Calderan^a, BK Losch^a,
LM Lorenzini^a, RD Lorandi^b

^a Universidade de Caxias do Sul (UCS), Caxias do Sul, RS, Brasil

^b Hospital Geral de Caxias do Sul, Caxias do Sul, RS, Brasil

Introdução: O linfoma linfoblástico de células T (LLB T) é um tipo de Linfoma não Hodgkin, podendo ser classificado como linfoma ou leucemia linfoblástica aguda dependendo do nível de acometimento da medula óssea (MO). É um tumor relativamente raro, representando cerca de 1-2% dos casos de linfomas, com predominância no sexo masculino. **Objetivo:** Relatar um caso de leucemia/linfoma linfoblástico T refratário. **Relato do caso:** Paciente masculino, 31 anos, previamente hígido. Interna em hospital terciário em 2022 por dor em região retroesternal e em hemitórax à direita,

associado à odinofagia e perda ponderal de 4 kg em dois meses. Ademais, relatou aumento de região cervical, edema palpebral bilateral, febre e artralgia difusa, trazendo importante limitação das atividades diárias. Na admissão, devido aos sinais de síndrome de veia cava superior, solicitou-se raio X de tórax, o qual demonstrou aumento mediastinal. A tomografia computadorizada (TC) de tórax e pescoço evidenciou uma lesão expansiva no mediastino anterior de aspecto neoplásico. Prosseguiu-se com mediastinotomia para coleta de amostra, com imunohistoquímica compatível com linfoma linfoblástico T; aspirado de (MO) acometida desde o diagnóstico. Assim, iniciou-se corticoterapia e tratamento quimioterápico com protocolo Hyper-CVAD, com resposta clínica satisfatória, alcançando doença residual mensurável (DRM) de 0,014%, sendo optado por não realizar escalonamento de terapia devido os diversos episódios de neutropenia febril após cada ciclo quimioterápico. Contudo, durante a manutenção foi evidenciando recidiva da doença em sangue periférico (leucócitos 13.710/mm³ com 45% de blastos) e acometimento medular de 92% de blastos. Dessa forma, optou-se pela reindução com novos ciclos de Hyper-CVAD como tentativa de uma nova remissão enquanto aguarda por transplante. **Discussão:** O LLB T pode se apresentar com linfadenopatia (cervical, supraclavicular e axilar) ou massa mediastinal, podendo gerar complicações como síndrome da veia cava superior, obstrução traqueal e derrame pericárdico. O diagnóstico de leucemia/linfoma linfoblástico de células T é obtido com uma biópsia de MO, com ou sem biópsia de outros tecidos envolvidos. O termo linfoma/leucemia é usado se houver $\geq 20\%$ de blastos na MO, com ou sem uma lesão em massa. O melhor tratamento não é claro na literatura, sendo a quimioterapia combinada a principal opção. Estudos sugerem quimioterapia de manutenção por até dois anos após o tratamento para reduzir recidivas e, apesar da boa resposta ao tratamento para linfoma não Hodgkin, as recidivas são comuns. A avaliação da DRM é essencial para o acompanhamento desses pacientes, podendo guiar a necessidade de escalar o tratamento conforme seus valores. Além disso, o transplante alogênico de células hematopoiéticas é uma alternativa, sendo indicado a terapia preparativa prévia (quimioterapia/radioterapia) a fim de reduzir a carga de blastos leucêmicos. **Conclusão:** O tratamento preconizado para o linfoma/leucemia linfoblástica T é quimioterapia e transplante de MO. Embora este linfoma seja de crescimento rápido, quando não há acometimento de MO ao diagnóstico, a chance de cura com quimioterapia é consideravelmente alta. No entanto, após a disseminação para a MO, apresenta pior prognóstico e risco de recidivas.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.670>

LINFOMA DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B EM MAXILA: RELATO DE CASO

AJB Melo^a, NLP Rangel^a, IFC Oliveira^a,
JMD Nascimento^b, RVBD Oliveira^b

^a Universidade Estadual de Minas Gerais (UEMG), Passos, MG, Brasil

^b Hospital Regional do Câncer de Passos (HRC), Passos, MG, Brasil

Introdução e objetivos: Linfomas são um grupo amplo de neoplasias do sistema linfático divididas classicamente em: linfoma de Hodgkin e linfoma não-Hodgkin. Aproximadamente um terço dos linfomas não-Hodgkin (LNH) ocorrem em sítios extra-linfáticos, mais comumente no trato gastrointestinal e cabeça e pescoço. Os LNH correspondem ao segundo tumor maligno não epitelial mais prevalente na cavidade oral e região maxilofacial. O objetivo do presente estudo é descrever um caso de linfoma de células grandes B em seio maxilar, destacando a possibilidade da manifestação desse tipo de câncer nesse sítio, suas repercussões e o desafio do diagnóstico precoce. **Apresentação do caso:** Homem, 66 anos, diabético, dislipidêmico, com hipotireoidismo, apresentou odontalgia, que evoluiu para dificuldade de respiração nasal à direita, dificuldade visual no olho direito, dor em hemiface direita e rinorreia amarelada noturna. O paciente inicialmente procurou o dentista que solicitou raio x panorâmica e indicou tratamento endodôntico. Após realizados 2 tratamentos, porém sem melhora, realizou-se uma tomografia de face, encontrando-se uma formação sólida com epicentro em seio maxilar direito com expansão para espaço mastigatório, fossas nasais, células etmoidais, recesso frontal, faringe, cavidade oral e outros, com extensão estimada de 4,1x7,3x4,9cm. Posteriormente, realizada uma nasofibrolaringoscopia flexível, concluiu-se a presença de lesão proveniente do meato médio com obstrução nasal à direita e abaulamento até rino-faringe. A fim de confirmar o diagnóstico, em biópsia da lesão no seio maxilar direito, confirmou-se o diagnóstico de linfoma não-Hodgkin difuso de células grandes com padrão de células de centro germinativo, de acordo com algoritmo de Hans. Como escolha de tratamento, foram realizados 6 ciclos de R-CHOP e, em seguimento, realizado PET-TC, apresentando Deauville 3 em maxila direita. O paciente foi encaminhado para radioterapia, devido à extensão inicial da lesão. **Discussão:** Dentre os linfomas não-Hodgkin, o Linfoma Difuso de Grande Células B (DLBCL) é o mais frequente. O DLBCL pode apresentar sintomatologia diversificada de acordo com a área afetada, dessa forma, pela manifestação inespecífica, é comum erros no diagnóstico com conseqüente indicações terapêuticas inadequadas. O tratamento depende de diversos fatores, como o subtipo de DLBCL, o estágio, o grau do DLBCL, a idade do paciente e seu estado geral de saúde. No caso relatado, o paciente possui doença de alto grau, com manifestação odontológica, sendo conduzido por profissional não médico que realizou 2 tratamentos endodônticos, os quais não foram eficazes para melhora significativa. Dessa forma, postergou-se o diagnóstico, bem como pela impossibilidade de visualizar a lesão por exame panorâmico. Embora demora diagnóstica, houve desfecho positivo logo após o início do tratamento condizente com o quadro patológico (quimioterápico), posteriormente apresentando-se bem clinicamente, em seguimento radioterápico. **Conclusão:** O linfoma não-Hodgkin da cavidade oral é uma condição rara. Nesse contexto, é essencial o diagnóstico precoce, no intuito de evitar terapias injustificadas e de iniciar rapidamente o tratamento adequado para melhor desfecho clínico. Por

consequente, ressalta-se a importância do trabalho multidisciplinar no manuseio desta doença.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.671>

LINFOMA PLASMABLÁSTICO SEM INFECÇÃO POR HIV - RELATO DE CASO

MG Cliquet, G Lazzari, LS Goes, JA Rena, DR Spada, BN Nascimento, GM Pascoal

Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-SP), Sorocaba, SP, Brasil

Introdução: O linfoma plasmablástico (LPB) consiste em um linfoma não Hodgkin de células B raro e agressivo, frequentemente associado à infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e, em até 70% dos casos, pelo vírus Epstein-Barr. O LPB é tipicamente extranodal e acomete, principalmente, a cavidade oronasal e o sistema gastrointestinal. O perfil imunofenotípico da LPB apresenta positividade para CD79a, IRF-4/MUM-1, BLIMP-1, CD38 e CD138 além de restrição de cadeia leve de imunoglobulinas citoplasmáticas (kappa ou lambda). Ainda, é negativo para os marcadores de células B CD19, CD20 e PAX-05, podendo ser fracamente positivo para CD45 e possui índice de proliferação K1-67 elevado. Há divergências nos estudos atuais em relação à abordagem terapêutica. A maioria dos estudos ressalta a necessidade de esquema quimioterápico mais agressivo e define a associação do esquema EPOCH (etoposídeo, prednisona, vincristina, ciclofosfamida e doxorrubicina) como escolha inicial. **Objetivos:** Relatar um caso de linfoma plasmablástico sem associação com infecção por HIV. **Materiais e métodos:** Avaliação de prontuário. **Relato de caso:** Homem de 70 anos, apresentou quadro de dor em flanco direito e sudorese noturna associada à perda ponderal de 5 kg em um mês, sem febre ou linfonodomegalias. Evoluiu com parestesia e paralisia em MIE, além de dispnéia aos esforços e ortopneia. Buscou auxílio médico em outro serviço e realizou ressonância magnética de abdome que apresentou volumosa formação expansiva retroperitoneal sólida de contornos lobulados envolvendo e colabando a veia cava inferior, medindo cerca de 19,5 x 8,4 x 7,0 cm. O exame anatomopatológico cirúrgico da lesão apresentou achados histológicos e imunofenotípicos compatíveis com linfoma plasmablástico. Imunohistoquímica positiva para CD 138, CD 43, CD 79 Alfa CY, K1 67 (100%) e MUM-1. Apresentou sorologias negativas para HIV, hepatites B e C, toxoplasmose e vírus Epstein-Barr. Encaminhado para o serviço de referência e realizado estadiamento e biópsia de medula óssea. Iniciado a primeira sessão de quimioterapia com esquema EPOCH como proposta terapêutica. Atualmente, o paciente encontra-se assintomático e sem queixas. **Discussão:** Em um estudo realizado em 2020 pela USP, foram descritos apenas 600 casos de linfoma plasmablástico (LPB) na literatura. O caso relatado possui algumas particularidades como o fato de apresentar-se como formação expansiva retroperitoneal e ser um paciente com sorologias negativas para HIV e Epstein-Barr. O acometimento meníngeo é comum e, nesses casos, pode ocorrer radiculalgia, dorsalgia, paralisia de

nervo craniano, perda sensorial e fraqueza. O paciente descrito apresentou paresia e parestesia em MIE e, embora não tenha sido realizado o diagnóstico de infiltração de SNC, foi proposta a quimioterapia intratecal. Atualmente, a maioria dos estudos encontrados recomendam 6 ciclos de quimioterapia com esquema EPOCH ajustados para a dose infusional com profilaxia intratecal a cada ciclo como proposta terapêutica. O bortezomib e a lenalidomida são agentes adicionais à terapia que demonstraram resultados promissores. **Conclusão:** O LPB consiste em uma doença rara e de evolução agressiva. O tratamento de escolha foi baseado na literatura atual sobre o linfoma. A baixa frequência desse linfoma não permite ainda definição de protocolos mais eficazes.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.672>

LINFOMA DE ZONA MARGINA EXTRANODAL LOCALIZADO EM HIPÓFISE E LEPTOMENINGE: UM RELATO DE CASO

FGB Chaves, AL Oliveira, ACLD Nascimento, RS Kojima, BFC Galvão, LFBH Junior, AID Ennes, GA Vieira, ACA Silveira, N Hamerschlag

Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: O linfoma de zona marginal (LZM) é uma doença linfoproliferativa pós centro germinativo, sendo o 2º subtipo mais prevalente de linfoma não Hodgkin B indolente. A apresentação ocorre nas formas nodal, esplênica e extranodal, sendo esta última presente em 2/3 dos casos. Sua evolução indolente torna o diagnóstico desafiador, em especial na ausência de achados sistêmicos. A doença extranodal é classicamente de localização gástrica, seguida pelas formas ocular e pulmonar. O acometimento de sistema nervoso central, por sua vez, é bastante infrequente, sendo em geral observado em linfomas agressivos e, nos poucos casos descritos para LZM, tem localização paquimeníngea. A seguir, relatamos uma apresentação rara de LZM, na forma de doença hipofisária e leptomeníngea. **Relato de caso:** Paciente masculino, 63 anos, em investigação de hipogonadismo e panhipopituitarismo. Procura urologista devido episódios de calafrios alternados com ondas de calor de 3 anos de duração. Identificada redução de testosterona e hormônios tireoideanos, sendo realizada reposição hormonal. Posteriormente, evolui com oscilação de níveis pressóricos até que, após episódio de crise hipertensiva e mal estar, interna para investigação. Realizada tomografia de crânio que identificou tumor de hipófise de 2,5 x 1,8 x 1,7 cm, suspeito de microadenoma hipofisário, submetido a ressecção cirúrgica total. Na análise anátomo-patológica, porém, observada presença de infiltrado linfóide difuso, que, aliada à imunohistoquímica, confirmou diagnóstico de linfoma de zona marginal extra-nodal. Paciente foi estadiado com PET-CT, negativo para captações anômalas, e exame medular, com achado de 10% de linfócitos B atípicos, possivelmente secundários a infiltração de doença. O exame de líquido evidenciou 88,4% de linfócitos B maduros com restrição de cadeia leve lambda, compatíveis com infiltração leptomeníngea do linfoma. Diante de paciente

oligossintomático, com diagnóstico de linfoma indolente de acometimento atípico de sistema nervoso central, definido por manter vigilância ativa, com controle periódico de doença com exame de líquido e imagem. Paciente atualmente encontra-se em bom estado geral, realizando seguimento ambulatorial. **Discussão:** Apresentamos caso de linfoma de zona marginal de localização e apresentação bastante rara, caracterizado por panhipopituitarismo decorrente de sítio extranodal hipofisário e leptomeníngeo de doença. Devido doença localizada, foi realizado tratamento cirúrgico exclusivo, através de ressecção de massa pituitária, e acompanhamento clínico. Os poucos casos descritos em literatura de LZM localizados em sistema nervoso central (SNC), demonstraram boa resposta à terapia localizada com cirurgia e/ou radioterapia, sem evidência de ganho de sobrevida ou resposta completa com inclusão de quimioterapia sistêmica. A vigilância ativa, em contrapartida, constitui opção válida e frequentemente recomendada na condução de casos de linfomas indolentes assintomáticos e de baixo risco clínico. **Conclusão:** A apresentação clínica e diagnóstico do linfoma de zona marginal ocorre de maneira bastante heterogênea e, embora extremamente incomum, a infiltração de sistema nervoso central pode estar presente, nas mais distintos sítios anatômicos. A alta suspeição diagnóstica é de suma importância, de modo a permitir a identificação precoce da doença e tratamento individualizado apropriado.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.673>

LINFOMA DE BURKITT COMO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LESÃO EXPANSIVA RETRO-ORBITÁRIA: RELATO DE CASO

JGM Lusvarghi, BMA Pacheco, ABS Fonseca, ACP Nascimento, AMDS Pinheiro, HC Amaral, RMSD Reis, LOC Barbosa, GBL Oliveira

Irmandade do Hospital da Santa Casa de Poços de Caldas, Poços de Caldas, MG, Brasil

Objetivo: Relatar uma apresentação em sítio atípico de Linfoma de Burkitt, demonstrando a importância do diagnóstico precoce e tratamento ágil. **Relato de caso:** Masculino, 31 anos, branco, portador de HIV em tratamento regular, procura unidade de pronto atendimento devido a exoftalmia associado a efeito de massa no olho esquerdo, com início há duas semanas e aumento progressivo. Associado ao quadro, referia perda de peso involuntária e sudorese noturna. Admitido em hospital terciário com hipótese diagnóstica inicial de celulite periorbitária esquerda e iniciado empiricamente antibioticoterapia. Porém, já na admissão, foi realizada tomografia de crânio contrastada que evidenciou volumosa formação expansiva na região súpero-lateral da órbita esquerda com envolvimento da glândula lacrimal, dos músculos reto e oblíquo superior e reto lateral ipsilaterais, determinando importante proptose do globo ocular. Submetido a RNM de crânio e face, a qual mostrou lesão em seio maxilar esquerdo que também infiltrava a maxila. Realizada ressecção da lesão em cavidade oral mucosa jugal e mucosa de lábio inferior e encaminhado material para biópsia. Ao exame histopatológico foi

encontrado achados morfológicos que em conjunto com o perfil imunohistoquímico favorecem o diagnóstico de um Linfoma Não Hodgkin de alto grau histológico, em particular, um linfoma de Burkitt em mucosa jugal e lábio inferior. Paciente foi encaminhado para setor de onco-hematologia para seguir com tratamento imediato com protocolo CODOX-M-IVAC. Apresentou boa resposta ao tratamento com melhora significativa da exoftalmia. Segue em ambulatório de hematologia com boa resposta ao tratamento instituído. **Discussão:** Linfoma de Burkitt (LB) é um tumor derivado de células B maduras que possui como característica alta agressividade e presença de grandes massas tumorais e acometimento extranodal frequente. Pode ser classificado em endêmico, esporádico e associado à imunodeficiência. O LB associado à imunodeficiência, principalmente devido ao HIV, é comumente associado a maior envolvimento extranodal, presença de sintomas B e pior estado geral ao diagnóstico em comparação com pacientes diagnosticados com LB sem HIV concomitante. Os LNH são as principais neoplasias associadas ao acometimento orbitário, com maior associação a linfomas originários de células B. A sintomatologia associada a esta alteração é ampla, sendo a proptose unilateral a principal queixa, embora dor, alterações visuais, alterações motoras dos olhos e demais sintomas visuais inespecíficos também estejam associados. Em raros casos, a afecção é bilateral. O acometimento extralinfonodal mais associado ao LB é a mandíbula. Registros na literatura de acometimento orbitário/retro orbitário associado ao LB são raros, sendo a faixa etária pediátrica a principal fonte de registros. **Conclusão:** Através deste relato de caso e revisão de literatura, pode-se concluir que embora o acometimento orbitário/retro orbitário não seja uma manifestação clássica do LB, este deve ser considerado como diagnóstico diferencial ao aparecimento de proptose ou demais sintomas oculares, em conjunto com demais subtipos de LNH, principalmente em populações de risco (crianças em regiões endêmicas, imunossuprimidos, sintomatologia sugestiva), com o objetivo principal de diagnóstico e início de tratamento rápidos.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.674>

LINFOMA ESPLÊNICO DIFUSO DE PEQUENAS CÉLULAS B DA POLPA VERMELHA: RELATO DE CASO

IAS Plentz, BM Borges, FC Domingos, GF Colli, IZ Gonçalves, IA Siqueira, MB Carneiro, NS Castro

Hospital de Câncer de Barretos, Fundação Pio XII, Barretos, SP, Brasil

Objetivo: Relatar o caso de um paciente portador de linfoma esplênico difuso de pequenas células B da polpa vermelha, a partir de informações obtidas em revisão de prontuário e revisão de literatura. **Relato de caso:** K.S.M, masculino, 61 anos, diabético, iniciou acompanhamento com a equipe de Hematologia em setembro de 2021 com relato de diagnóstico externo de esteatohepatite não alcoólica no ano 2000 por aumento de transaminases. Em 2009 apresentou

esplenomegalia em ultrassonografia de abdome de rotina e aumento progressivo em dois anos, avançando além da cicatriz umbilical em palpação abdominal, com surgimento conjunto de linfonodomegalias abdominais e pélvicas. Negado sintomas B. Evidenciado em hemograma linfocitose ($4521/\text{mm}^3$) e trombocitopenia ($86/\text{mm}^3$). Mielograma apresentando série branca hiper celular, com 56% de células linfóides algumas com projeções citoplasmáticas e imunofenotipagem evidenciando 39,4% de células linfóides B, positivas para CD5, CD11c, CD19, CD20, CD79b, CD81, CD200 e negativas para CD3, CD4, CD8, CD10, CD23, CD25, CD38, CD43, CD56, CD103 e CD123. Realizada esplenectomia com anatomopatológico e imuno-histoquímica: proliferação de pequenos linfócitos infiltrando difusamente a polpa vermelha do baço e linfonodo periesplênico com positividade para CD20, BCL2, CD5, MNDA e negatividade para CD10, BCL6, CD23, LEF1, ciclina D1, anexina A1 e IgD. Paciente evoluiu bem, com ausência de sintomas constitucionais, mantendo seguimento clínico. **Discussão:** O linfoma esplênico difuso de pequenas células B de polpa vermelha é um linfoma primário de células B recém-reconhecido como entidade independente pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 2016. Ele mostra características clínicas sobrepostas com linfoma esplênico de zona marginal, incluindo esplenomegalia maciça, infiltração de baço, medula óssea e sangue periférico com sintomas B infrequentes. O diagnóstico é baseado principalmente no exame histopatológico, sendo facilitado por esplenectomia pela característica de infiltração difusa da polpa vermelha do baço. Informações sobre histologia, imunofenótipo, apresentação clínica e a resposta à terapia é ainda muito limitada. A esplenectomia é indicada como tratamento de primeira linha e os pacientes apresentam uma boa sobrevida global. **Conclusão:** Em resumo o linfoma esplênico difuso de pequenas células B de polpa vermelha é uma doença rara e o diagnóstico pode ser desafiador, mas um diagnóstico adequado é importante devido às diferenças no manejo do paciente e no desfecho clínico. Que este relato possa ser útil para novos estudos a fim de melhorar o entendimento acerca deste linfoma, reforçando o conceito de que ele é distinto dos outros e deve ser considerado no paciente com esplenomegalia significativa associado a linfocitose com imunofenotipagem não conclusiva.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.675>

LINFOMA PRIMÁRIO DE TESTÍCULO, RELATO DE UM CASO

BP Vasconcelos^a, AM Peixinho^a, JVL Amaral^a, BN Nascimento^a, MA Gonçalves^b, MG Cliquet^a

^a Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde, Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-SP), São Paulo, SP, Brasil

^b Conjunto Hospitalar de Sorocaba (SES/SECONCI), Sorocaba, SP, Brasil

Introdução: O linfoma extranodal corresponde à doença linfoproliferativa em tecidos distintos dos linfonodos, tonsilas, timo e baço. Apresenta ocorrência em 40% dos pacientes com

linfoma. Os linfomas primários extranodais podem acometer SNC, estômago, pulmões e outros órgãos. Entre eles, há o linfoma primário testicular de evolução normalmente agressiva com metástase e mau prognóstico independente do estágio inicial. Consiste em apenas 1% de todos os linfomas não Hodgkin, apesar de ser a neoplasia testicular mais frequente em idosos. O quadro clínico mais comum apresenta aumento do volume testicular (51-61%), dor local (31-34%) e nódulo testicular (23-31%). O diagnóstico é realizado através da ultrassonografia escrotal com doppler ou outros exames de imagem e a biópsia com anátomo patológico e imunohistoquímica. O tratamento recomendado é a orquiectomia, seguida por quimioterapia sistêmica e radioterapia do testículo contralateral. Um dos esquemas de quimioterapia que pode ser indicado é o RCHOP, que inclui os medicamentos Rituximabe, Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina e Prednisona. Deve ser feita profilaxia de SNC com quimioterapia intratecal. **Objetivo:** Relatar um caso de LNHDGCB testicular primário. **Método:** Avaliação de prontuário. **Relato de caso:** Paciente de 55 anos, apresentou aumento de volume e dor em testículo direito em janeiro de 2022. Negou febre, sudorese noturna e perda ponderal, é hipertenso e trata com Enalapril. Não apresentou linfonodomegalia e hepatoesplenomegalia no exame físico. RM de 22 de março de 2022 apresentou testículo direito (D) aumentado com 3 áreas nodulares; dimensões de 2,8cm x 3,3cm x 4,7cm; volume 22,4 cm³; lesão focal com pequena área de hipossinal e testículo esquerdo sem alterações. Realizada orquiectomia unilateral (D) em maio de 2022. Anatomopatológico de junho de 2022 com testículo de 6,5cm x 5,5cm nos maiores eixos e diagnóstico de Linfoma não Hodgkin de grandes células B (LNHDGCB). Apresentou os marcadores CD20, BCL2, KI67 80%, PAX5 positivo, lambda monoclonal positivo e kappa monoclonal negativo. Em agosto de 2022 foi encaminhado para a Oncologia e em setembro de 2022 foi transferido para o serviço de Hematologia. Em 20 de setembro de 2022 iniciou tratamento com 6 ciclos de R-CHOP e terminou em 08 de janeiro de 2023. Após os 6 ciclos, realizou tratamento neoadjuvante com radioterapia 3000 cGy do testículo contralateral entre 10 de março de 2023 e 31 de março de 2023. Exame de líquido sem sinais de infiltração no SNC. PET de 09 de maio de 2023 foi negativo. **Discussão e conclusão:** Relatamos um caso de um linfoma primário de testículo, que tem uma baixa frequência e demanda tratamento específico pela gravidade da doença por alta possibilidade de recidiva. Realizamos o tratamento de acordo com a literatura e aguardamos o seguimento do paciente para acompanhar a evolução.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.676>

LINFOMA FOLICULAR DUODENAL EM MULHER JOVEM: RELATO DE CASO

PC Gontijo, ACDNAE Braga, EFS Santos,
GS Costa, GBF Maia, JGV Maurício

Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCM-MG), Belo Horizonte, MG, Brasil

Introdução: O linfoma duodenal folicular (LDF) é uma neoplasia rara que acomete a primeira porção do intestino delgado.

Embora seja mais comum em pacientes idosos, a ocorrência em pacientes jovens tem sido relatada com maior frequência nos últimos anos. Nessa população, a doença apresenta características clínicas e histopatológicas distintas em comparação às observadas em idosos, o que ressalta a importância do reconhecimento precoce e do tratamento adequado. Dessa forma, o diagnóstico requer exames como endoscopia digestiva alta e tomografia computadorizada, além de biópsia do tecido afetado. Embora os linfomas duodenais em geral sejam considerados tumores de células B, a incidência de linfomas T em pacientes jovens tem sido mais frequentemente observada, o que intensifica a importância do relato. **Objetivo:** Relatar caso de paciente com Linfoma Folicular Duodenal - neoplasia de baixa incidência e prevalência. **Relato de caso:** Paciente feminino, 37 anos, com queixa de hematoquezia e desconforto abdominal há 9 meses. Realizados exames para investigação com coloproctologista e gastrologista durante 6 meses. Na colonoscopia, foi evidenciado um pólipó de 4 cm no cólon descendente, descrito como adenomatoso tubuloadenoso de alto grau de displasia. Já na endoscopia, relatou-se um resultado de pangastrite crônica, com H. pylori positivo e lesões duodenais polipóides. Foi realizada antibioticoterapia por 21 dias de e 30 dias de Lansoprazol. Sem melhora dos sintomas, a paciente repetiu a endoscopia, evidenciando um aumento da lesão. Realizou-se uma biópsia que revelou lesões infiltradas na mucosa e submucosa, com células polinucleares e sem citoplasma. Para confirmação do diagnóstico de linfoma, foi realizado um estudo imunohistoquímico, evidenciando ser um LDF. A paciente realizou exames de pet scan e punção de medula óssea para mielograma, com resultados inalterados. Iniciou-se dia 17/04/2023 o tratamento com quimioterapia "CHOP-R", dividida em 6 ciclos a cada 21 dias. A paciente está atualmente em observação, realizando exames de sangue para controle da doença. **Discussão:** Acredita-se que o LDF surja das células B do centro germinativo. Múltiplos eventos genéticos são necessários para o desenvolvimento de LDF, uma vez que a translocação pode ser identificada em um pequeno subconjunto de células B em tecidos linfóides reativos e sangue periférico em uma fração de indivíduos normais, poucos dos quais desenvolvem LDF. A maioria dos casos de LDF são assintomáticos e ao apresentar sintomas, são inespecíficos, o que está relacionado à dificuldade de diagnóstico e em pacientes jovens, a apresentação clínica pode apresentar dor abdominal e perda de peso, até manifestações obstrutivas, como obstrução intestinal ou sangramento gastrointestinal. Um dos desafios da patologia descrita é o diagnóstico impreciso, que, por envolver sintomas inespecíficos, baixa suspeita clínica, dificuldade na obtenção de amostras adequadas para biópsia, similaridade com outras condições e a reduzida sensibilidade dos exames de imagem, a identificação precoce é desafiadora. A avaliação diagnóstica de um linfoma suspeito pode incluir tomografia computadorizada com contraste, tomografia por emissão de pósitrons, radiografia com contraste, endoscopia convencional e cápsula endoscópica. **Conclusão:** O relato descreve uma paciente de 37 anos com LDF, destacando a importância do reconhecimento precoce e do tratamento adequado. A apresentação clínica e histopatológica do LDF em pacientes jovens difere dos casos em idosos, ressaltando a necessidade

de considerar o diagnóstico em pacientes abaixo da faixa etária habitual com sintomas gastrointestinais. Esse relato contribui para a compreensão clínica do LDF em pacientes jovens e destaca a importância do diagnóstico precoce e tratamento personalizado.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.677>

LINFOMA DE ZONA MARGINAL (MALT) EM GLÂNDULA LACRIMAL - UM RELATO DE CASO

PC Gontijo ^a, MMM Zarife ^b, MGT Carvalho ^b,
LCM Peixoto ^b, L Alves ^b, MC Piancastelli ^b,
MAS Ullmann ^b

^a Cetus Oncologia, Belo Horizonte, MG, Brasil

^b Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais
(FCM-MG), Belo Horizonte, MG, Brasil

Objetivos: O propósito deste estudo é divulgar os conhecimentos sobre um caso raro de linfoma de zona marginal (MALT) em glândula lacrimal, visando ampliar o conhecimento sobre essa doença no meio científico. **Material e métodos:** A busca foi realizada na base de dados MEDLINE via PubMed. Para localizar publicações foram incluídas palavras chaves nas estratégias de buscas, sendo essas “(Lymphoma, B-Cell) AND (Lacrimal Apparatus); (Lymphoma, B-Cell) AND ((Proto-Oncogene Proteins c-bcl-2) OR (Ki-67 Antigen) OR (Antigens, CD20) OR (AE Proteins)); (Lymphoma, B-Cell) AND (R-CHOP)”. **Resultados:** Paciente masculino, 27 anos, nega doenças prévias e histórico familiar de câncer. Buscou atendimento médico devido a percepção de ptose palpebral, prurido ocular e massa palpável de 1cm na órbita direita. Relatou crescimento da massa ao longo de um ano e meio e negou histórico de trauma ocular ou alteração visual. Foi submetido a RNM de encéfalo e órbitas, em que apresentou um aumento inespecífico do volume da glândula lacrimal direita, e à ressecção cirúrgica do tumor com excisão total da lesão. A peça foi enviada para estudo anatomopatológico. A imunohistoquímica revelou resultados positivos aos biomarcadores: CD-20 (L26), BCL 2 (1 2 4), Ki 67 (MIB I), citoqueratina (AE1/AE3). Esse resultado, associado a análise histológica, favorece o diagnóstico de infiltração de glândula lacrimal por neoplasia linfóide de células B de baixo grau, compatível com linfoma de MALT. Devido ao resultado, foi adotado protocolo quimioterápico R-CHOP. Após 6 ciclos, paciente apresentou quadro neoplásico estável, qualificando-se para transplante autólogo. **Discussão:** O linfoma de MALT extranodal associado à mucosa é o tipo mais comum de linfoma não-Hodgkin. Por sua vez, o linfoma associado aos anexos oculares é uma forma rara de neoplasias malignas associadas à órbita ocular. Para a avaliação diagnóstica, a imunofenotipagem é fundamental, já que marcadores como o CD-20 e o BCL 2 com resultado positivo são importantes indicadores neoplásicos. Enquanto o primeiro está envolvido na regulação da ativação e multiplicação de linfócitos B, o segundo é responsável pela manutenção do equilíbrio entre a proliferação e a morte celular programada. Já o marcador Ki-67 reflete o grau de proliferação das células tumorais e os marcadores AE1/AE3 são associados a neoplasias de origem epitelial. Essa triagem

permite a elaboração de um curso terapêutico eficaz, tal como o protocolo R-CHOP. Esse tratamento baseia-se em ciclos de infusão de 5 medicamentos, sendo um deles o Rituximabe, que é um anticorpo monoclonal anti-CD-20. As outras medicações utilizadas têm efeito de ruptura da função do DNA das células tumorais, como a Ciclofosfamida, Doxorrubicina e Vincristina. E a Prednisona, um glicocorticoide, é utilizado como anti-inflamatório e imunossupressor. **Conclusão:** O linfoma de MALT de glândulas lacrimais é uma doença rara, mas que deve ser considerada como diagnóstico diferencial na presença de massas na região orbital. Os profissionais de saúde devem ser capazes de investigar, visando um melhor prognóstico e aumento da sobrevida do paciente.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.678>

LEUCEMIA / LINFOMA DE CÉLULAS T DO ADULTO: ANÁLISE DE CASOS DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CLEMENTINO FRAGA FILHO

CAT Alves, RD Portugal

Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: A leucemia/linfoma de células T do adulto (ATLL) surge como uma complicação dos infectados pelo vírus HTLV-1. A ATLL é classificada como uma leucemia de células T maduras (WHO Classification, 5th edition) e pode se apresentar como uma forma aguda e agressiva com baixíssima taxa de sobrevida a longo prazo. O tratamento com quimioterapia utilizado convencionalmente em outros linfomas, como o CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona), produz baixas taxas de resposta nos casos de ATLL. **Objetivo:** Avaliação retrospectiva dos pacientes com diagnóstico de ATLL em um Hospital Universitário. **Pacientes e métodos:** Seleccionamos os casos (n=25) diagnosticados no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho – UFRJ, no período entre setembro de 2000 e junho de 2023. Avaliamos variáveis demográficas e clínicas, resultados laboratoriais, tratamento específico e as complicações infecciosas. Os casos foram classificados nas formas (1) crônica favorável (*smoldering*), (2) crônica desfavorável, (3) linfomatosa ou (4) aguda, de acordo com a Classificação de Shimoyama. A sobrevida global (SG) foi calculada da data do diagnóstico até óbito (ou último dia de seguimento). **Resultados:** A idade mediana ao diagnóstico foi de 54 anos (26 a 73 anos). As manifestações clínicas mais prevalentes foram a presença de linfonodomegalia (72%), o envolvimento cutâneo (48%), hepatomegalia (44%) e esplenomegalia (36%). De acordo com a Classificação de Shimoyama, 10 pacientes (40%) apresentavam a forma leucêmica aguda, 12 (48%) a forma linfomatosa, 2 (8%) a forma crônica desfavorável e apenas 1 paciente (4%) como crônica favorável. Foram observados episódios infecciosos em 23 pacientes (92%), sendo que 12 (48%) apresentaram candidíase orofaríngea, 9 (36%) herpes simples e 2 (8%) pacientes apresentaram herpes zoster. O principal tratamento de primeira linha foi similar ao LSG15, sendo utilizado por 8 pacientes (32%). Outros tratamentos foram o AZT+IFN utilizado em 6 pacientes (24%), CHOP em 5 pacientes (20%) e 3 pacientes (12%)

receberam outro tratamento. Apenas 2 pacientes (8%) apresentaram remissão completa com primeira linha de tratamento (LSG15 nos dois casos). A sobrevida mediana da forma aguda foi de 2,7 meses, da linfomatosa de 11,5 meses, da crônica desfavorável 9,8 meses e da crônica favorável de 44,5 meses. **Discussão:** Mostramos que a maioria dos casos diagnosticados com ATLL (88%) apresentaram a forma leucêmica aguda ou a forma linfomatosa. Embora tratados principalmente com protocolos considerados “standard” para a ATLL, documentamos uma baixa taxa de resposta completa (<10%). O tratamento de pacientes com ATLL é desafiador e embora o resultado com LSG15 sugira, como observamos, uma resposta mais profunda, não existem estudos com grande número de pacientes e metodologia adequada que confirmem esta observação. Os episódios infecciosos foram frequentes em nossa série de casos, com a documentação de 3 episódios (mediana) por paciente e dados da literatura confirmam uma elevada incidência de episódios infecciosos, mesmo nas formas mais indolentes. **Conclusão:** A ATLL é uma doença potencialmente grave que ainda não possui um tratamento com grande impacto na taxa de resposta completa e sobrevida. A apresentação é, na maioria das vezes, na forma leucêmica aguda ou na forma linfomatosa, que apresentam pior prognóstico. Novos protocolos de tratamentos são necessários para mudança desse cenário.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.679>

RELATO DE CASO: LINFOMA NÃO HODGKIN B PRIMÁRIO DO MEDIASTINO COM FÍSTULA BRONCOPLEURAL CUTÂNEA APÓS QUIMIOTERAPIA

AH Schuck^a, JPF Giacomelli^a, CT Burtet^a,
MFL Pezzi^a, LV Calderan^a, TS Hahn^a,
LM Lorenzini^a, BK Losch^a, EW Silva^a,
RD Lorandi^b

^a Universidade de Caxias do Sul (UCS), Caxias do Sul, RS, Brasil

^b Hospital Geral de Caxias do Sul, Caxias do Sul, RS, Brasil

Introdução: O linfoma mediastinal primário de grandes células B (PMBL) é um subtipo de linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), representa 7% destes, sendo os linfócitos B do timo sua principal origem. Tal linfoma alcança grandes dimensões dentro da cavidade mediastinal, o que pode levar a complicações locais, inclusive fístulas broncopleurais. **Objetivo:** Relatar um caso de PMBL com evolução para fístula broncopleural cutânea após realização de quimioterapia. **Relato de caso:** Paciente feminina, 34 anos, hígida. Interna por quadro de dispneia progressiva, tosse, hemoptise, perda ponderal de 10 kg em 2 meses além de exame de imagem prévio sugestivo de neoplasia pulmonar. Ao exame físico, apresentava ausculta pulmonar à direita abolida em lobo médio/superior. TC de tórax com formação expansiva com realce heterogêneo pelo meio de contraste, medindo 12,5 x 12, 4 cm, centrada no segmento anterior lobo superior direito, estendendo-se ao lobo médio e à região infracarinal com aspecto de lesão

primária, envolvendo estruturas broncovasculares do hilo pulmonar direito, além de toda a circunferência da artéria pulmonar principal e parcialmente a veia cava superior. Fora realizado biópsia da lesão, com resultado sugestivo de linfoma de alto grau e imunohistoquímica apresentando PMBL. Iniciado tratamento com protocolo R-CHOP (plano: 6 ciclos). Após o segundo ciclo, paciente interna por edema na face e dor torácica à direita, em novo estudo radiográfico havia presença de enfisema subcutâneo e pneumonia, quadro sugestivo de fístula broncopleural cutânea. Por conseguinte, realizaram drenagem torácica associada ao uso de meropenem empiricamente por 10 dias, apresentando boa evolução após o quadro. Seguimento com protocolo R-CHOP após alta hospitalar e acompanhamento ambulatorial. **Discussão:** O PMBL se apresenta com uma massa mediastinal anterior, localmente invasiva, de origem tímica. O seu padrão agressivo de crescimento pode frequentemente comprometer as vias aéreas e estruturas vasculonervosas mediastinais, cursando com emergências oncológicas. Ao diagnóstico, 3/4 apresentam doença em estágio I ou II e em metade dos pacientes o tumor primário mede mais de 10 cm (considerada como bulky). O diagnóstico diferencial inclui diversos tumores mediastinais e, mais raramente, doenças inflamatórias e infecciosas. A doença em estágio limitado pode ser curada com radioterapia, enquanto a doença avançada (bulky) ou associados a derrame pericárdico/pleural, não. Todos os pacientes são tratados com quimioterapia de indução, sendo os protocolos de eleição R-CHOP e o EPOCH-R. As taxas de cura para o PMBL combinando quimioterapia com irradiação mediastinal, são semelhantes às do linfoma difuso de grandes células B, no entanto, se ocorrer recidiva/progressão, o prognóstico se torna reservado. Ademais, apesar da fístula broncopleural cutânea ser mais comumente encontrada após ressecção pulmonar, a quimioterapia também é uma possível etiologia, nestes casos os pacientes devem ser submetidos a drenagem e antibioticoterapia em caso de infecção concomitante, sendo muitas vezes recomendada intervenção cirúrgica ou broncoscópica definitiva. **Conclusão:** Por se tratar de uma doença agressiva e com grande potencial de complicações, é fundamental seu rápido diagnóstico e manejo imediato com quimioterapia/radioterapia.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.680>

ESTUDO COMPARATIVO ENTRE O NÚMERO DE INTERNAÇÕES E A TAXA DE MORTALIDADE EM PORTADORES DE LINFOMA NÃO HODGKIN NA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA DA REGIÃO SUDESTE

KAM Martins, LL Araújo, CBA Greco,
SM Mazzoni, FHB Souza

Centro Universitário de Belo Horizonte (UniBH), Belo Horizonte, MG, Brasil

Objetivos: Apenas de raro, o linfoma não hodgkin tem sua relevância na população pediátrica, assim, o objetivo foi analisar a ocorrência de internações para tal patologia em pacientes pediátricos na região sudeste do Brasil. **Materiais e métodos:**

Elucidou-se um estudo comparativo atrelado a uma análise retrospectiva, associado ao uso de dados disponíveis no Sistema de Informações sobre Mortalidade - SIM/DATASUS, em que, foram correlacionados e comparados os números de internações e a taxa de mortalidade da região sudeste, com as variáveis de faixa etária, entre 0 a 9 anos, no ano de 2022 em pacientes com linfoma de não Hodgkin. **Resultados:** Foram um total de 422 internações por linfoma não hodgkin na região sudeste no ano de 2022, com um pico no estado de São Paulo, com cerca de 253 internações na faixa etária de 0 a 9 anos, em contraponto, o menor número de internações foi no estado do Espírito Santo, com apenas 4 internações. A prevalência etária foi da faixa dos 5 a 9 anos com um total de 282 internações e o menor número ficou a cargo da faixa etária dos menores de 1 ano de idade. Fato interessante foi a não contabilização de interação no estado do Espírito Santo para os indivíduos menores de 1 ano e de 1 ano a 4 anos no ano de 2022. Com relação à taxa de mortalidade, o estado do Rio de Janeiro teve uma taxa total de mortalidade de 4,08%, seguido do estado de São Paulo e Minas Gerais. Ademais, o Estado do Espírito Santo não obteve taxa de mortalidade para a faixa pediátrica por linfoma não Hodgkin no ano de 2022. A taxa de mortalidade por indivíduos menores de 1 ano foi a mais elevada entre as faixas etárias com uma taxa de 25 % no total e com o Estado de Minas Gerais registrando 50 % de taxa de mortalidade nessa faixa etária no ano de 2022. **Discussão:** O linfoma não hodgkin na faixa etária pediátrica corresponde a quinta neoplasia mais comum nos países desenvolvidos. Ademais como é uma patologia originário no sistema linfático, o linfoma não hodgkin é atrelado a fatores de risco tal como exposição a fatores químicos e radiação, assim, uma hipótese ao grande número de internações no estado de São Paulo, é ao seu nível de desenvolvimento humano (IDH) mais elevado do que o restantes dos estados do sudeste, portanto atrelado ao fator industrial e de poluentes aumentado. Entretanto, com relação à taxa de mortalidade, os aspectos mudam um pouco já que a taxa mais elevada foi no Estado do Rio de Janeiro, conforme o IDH, é um dos estados mais desenvolvidos mas não é o que lidera o ranking na região sudeste. **Conclusão:** Portanto, por ser um grupo populacional vulnerável é de suma importância a vigilância epidemiológica desses pacientes, assim como, as políticas públicas de saúde e educação que visam a melhoria dos padrões de reconhecimento do linfoma não hodgkin na sua fase mais precoce.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.681>

LINFOMA DA ZONA MARGINAL NODAL ASSOCIADO A ANEMIA APLÁSTICA: RELATO DE CASO

RC Bressa ^{a,b}, VG Freitas ^{a,b}, JAN Bressa ^{a,b}

^a Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE),
Presidente Prudente, SP, Brasil

^b Hospital Regional Presidente Prudente, Presidente
Prudente, SP, Brasil

Introdução: O linfoma de células B de zona marginal nodal é um tipo raro e indolente de proliferação anormal de

linfócitos B maduros clonais com envolvimento principalmente dos gânglios linfáticos e às vezes da medula óssea e baço. Apresenta-se com adenomegalia disseminada periférica, torácica ou abdominal, sendo as citopenias e tumores volumosos exceções. A Anemia Aplástica também é uma condição rara caracterizada por pancitopenia no sangue periférico e hipocelularidade da medula óssea, sem aumento da reticulina e sem infiltração anormal. Sua forma adquirida afeta pacientes de qualquer idade, e geralmente é idiopática. Quando se associa a outras doenças como os linfomas, a anemia aplástica deve ser tratada diferente e isso implica na melhora evolutiva e prognóstica do paciente. O principal objetivo é relatar um caso raro de ocorrência simultânea de Linfoma da zona marginal nodal associado a Anemia Aplástica. **Materiais e métodos:** Levantamento de prontuário, descrição e discussão de relato de caso com revisão bibliográfica em bancos de dados (BVS/MS, Cochrane, PubMed, The New England Journal of Medicine, e JAMA). **Resultados:** Paciente, feminina, 56 anos, procura serviço médico ambulatorial com queixa de fraqueza há 6 meses e pancitopenia. Sem sintomas B, sem doenças de base. Ao exame físico pálida 2+/6+, anictérica, com pequenos linfonodos palpáveis região inguinal direita e espaço de traube ocupado a percussão do abdômen, confirmada esplenomegalia com IE 58 (168 x 166 x 57 mm) na ultrassonografia e tomografia do abdômen. Sorologias hepatites, HIV, VDRL negativa. Imunofenotipagem HPN (hemoglobínúria paroxística noturna) negativa, coombs direto negativo. Durante acompanhamento houve piora das citopenias com necessidade transfusional e BMO (biopsia de medula óssea) compatível com anemia aplástica. Evoluiu com aumento de conglomerado linfonodal inguinal direita, cuja biopsia foi compatível com linfoma B da zona marginal nodal. Sendo instituído esquema quimioterápico com RCOP e melhora das citopenias. **Discussão:** Anemia aplástica e as neoplasias linfoides podem ocasionalmente ser observadas de forma síncrona ou metacrônica em um paciente e ser interrelacionadas de maneiras multidirecionais. A principal explicação para a associação concomitante seria em decorrência de um “dano colateral” provocada por uma resposta imune dirigida contra o clone linfóide maligno, a qual também afetaria a produção medular. Afecção imunológica parecida com outros fenômenos já descritos nas neoplasias linfoides, como anemia hemolítica autoimune e purpura idiopática. Citopenias após tratamento quimioterápico e neoplasias secundárias ao tratamento imunossupressor da anemia aplástica são complicações mais frequentes quando se trata essas doenças separadamente. Raramente, uma síndrome de falência medular está associada a um distúrbio neoplásico subjacente. **Conclusão:** Anemia aplástica pode estar relacionada a muitos fatores e exige maior atenção aos detalhes semiológicos e evolutivos das patologias associadas, como as linfoproliferativas. Lembrar que essas associações raras podem dificultar a obtenção do melhor resultado terapêutico.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.682>

EARLY-STAGE MANTLE CELL LYMPHOMA INVOLVING THE STOMACH: SUSTAINED REMISSION AFTER ISOLATED INVOLVED-FIELD RADIOTHERAPY

RBE Nogueira, MCM Lijeron, ANR Abdo, RD Velasques, LL Marchi, AAGS Brandão, EM Rego, V Rocha, LAPC Lage, J Pereira

Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, Brazil

Objective: To report a case of an extremely rare form of mantle-cell lymphoma (MCL) achieving long-term remission after IF-RT. **Materials and methods:** Data were obtained through the review of clinical records. **Results:** A 57-year-old man, with history of hypertension, presented to the Emergency Room with hematemesis and abdominal pain in December 2021. The patient denied fever, adenomegaly, sweating or changes in gastrointestinal habits, and reported intentional weight loss of 10 kg in 4 months related to dietary changes. He underwent an Upper Digestive Endoscopy (UDE) upon admission, with the presence of Mallory-Weiss tear in the distal esophagus and Forrest III duodenal ulcer. Another endoscopy was performed in March 2022 and showed elevated lesions in the fundus and gastric body. Also, endoscopic ultrasonography evidenced the presence of multiple sparse elevated lesions in the gastric body, with hypoechoic echotexture, homogeneous, with precise limits, inserted in the deep mucosa and submucosa, measuring up to 35 mm x 17 mm. A biopsy of gastric lesions was done in April 2022, with positive immunohistochemistry for CD5, CD20, Cyclin D1, BCL-2 and Ki-67 (20-30%), and negative for BCL-6, CD3, MUM-1, CD10 and CD23, compatible with classical MCL. Bone marrow biopsy, aspirate and immunophenotyping from May 2022 were negative for MCL infiltration. The PET-CT from June 2022 showed increased glucose uptake in the gastric mucosa, with a diffuse and heterogeneous pattern (SUV 6.2), associated with thickening of the stomach walls, extending to the pylorus (SUV 4.6), with no evidence of other high-uptake areas. The patient was diagnosed with primary gastric MCL, stage IEA and high-risk MIPI score. Treatment with isolated IF-RT, in 24 fractions of 1.5Gy with a total dose of 36Gy, between July and August 2022, was chosen. During follow-up, the patient showed a complete response on the PET-CT from October 2022, as well as normal gastric biopsy results from September 2022 and June 2023. As of July 2023, the patient had no reported complaints and presented with normal blood count and LDH, and he was scheduled a follow-up every 3 months with periodic reassessments with UDE. **Discussion:** Primary gastric MCL is an extremely rare form of gastric tumor that accounts for less than 3% of MCLs, with no established optimal management and very poor response rates. Proposed therapeutic strategies involve observation; localized surgery or radiation therapy; less aggressive therapies with or without autologous stem-cell transplant (ASCT); and aggressive therapies with or without ASCT may be used, but the impact of enhanced systemic treatment approaches on improving outcomes remains uncertain. **Conclusion:** We reported a case of primary gastric MCL treated with exclusive IF-RT to the stomach, with a sustained complete response during the 12-month follow-up. This, together with previous

reports, implies that less aggressive frontline treatment might be justifiable for early-stage MCL involving the upper gastrointestinal tract, considering the satisfactory outcome achieved.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.683>

HHV-8-ASSOCIATED MULTICENTRIC CASTLEMAN DISEASE IN AN HIV CARRIER COMPLICATED BY HEMOPHAGOCYTIC LYMPHOHISTIOCYTOSIS AND TUMOR LYSIS SYNDROME: ATYPICAL PRESENTATIONS IN A RARE LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDER

JVR Oliveira, MRF Dória, AO Lauar, CWA Cano, GOA Barbosa, JCKD Santos, CW Erthal, MW Araujo, LAPC Lage, J Pereira

Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, Brazil

Introduction/Objective: Human herpesvirus-8 (HHV-8)-associated multicentric Castleman disease (MCD) is a rare lymphoproliferative disorder sometimes associated with acquired human immunodeficiency syndrome. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) and tumor lysis syndrome (TLS) are unusual complications of MCD. Here, we presented a case report of an HIV patient with MCD who evolved for HLH and TLS, atypical presentations in this clinical setting. **Methods:** Data were obtained reviewing the medical record of a patient diagnosed and treated at the University of São Paulo (USP) in 2023. **Case report:** A 31 year-old man was admitted at the emergency department of HC-USP in June 2023 presenting multiple adenomegalies, recurrent fever and weight loss during the past 4 months. He had a previous diagnosis of HIV infection in regular treatment, with a T-CD4 lymphocyte count = 514 copies/mL. The patient was previously admitted in another service due to infectious complications, where he underwent an axillary lymph node biopsy, which showed lymphoid hyperplasia rich in interfollicular plasmacytes, compatible with a HHV-8-associated MCD, in addition to a spindle-cell neoplastic proliferation, supporting the concomitant diagnosis of Kaposi's sarcoma (KS). He was submitted to up-front treatment based on prednisone 1 mg/kg/day. Upon admission at the HC-USP, he presented hepatosplenomegaly, ascites, and multiple lymph node enlargement. Laboratory evaluation revealed anemia, thrombocytopenia, hypoalbuminemia and marked increase in inflammatory tests, fulfilling criteria for MCD activity. After 10 days, he evolved with worsening of hepatosplenomegaly, progressive increase of direct bilirubin, pancytopenia, hyperferritinemia and hypertriglyceridemia. He also had TLS requiring dialysis. Due to this presentation, a bone marrow evaluation was performed, which showed many figures of hemophagocytosis and high EBV viral load measured by qRT-PCR. The H-Score was applied to this case, with a result of 228 points, inferring 98-99% probability of HLH diagnosis, compatible with the previously formulated hypothesis. Promptly, methylprednisolone pulsotherapy was started at a dose of 1 g/day I.V. and etoposide 50 mg/m²/day I.V. for 3 days. Despite this approach, the patient presented an unfavorable evolution, evolving to death

before the institution of up-front treatment for HHV-8-MCD. **Discussion:** HLH is a potentially lethal condition caused by macrophage hyperactivation following inflammatory, neoplastic or infectious triggers. Among the main causes, the HHV-8 virus highlights, particularly in the context of immunosuppression. This virus is also involved in the pathogenesis of MCD and KS. There are, however, few reports of association between both disorders. Moreover, the association between MCD and TLS is also rare, since it is a non-neoplastic lymphoproliferative disease with low cellular turn-over. In view of the possible evolution to aggressive non-Hodgkin's lymphoma during the MCD's course, the TLS presence should prompt get to the search for concomitant DLBCL, which was not possible in this case due to the unfavorable premature evolution. **Conclusion:** This case showed that HLH and TLS, although rarely associated with MCD, can lead to serious organ dysfunctions with a potentially fatal course. Prompt recognition of both conditions is essential to establish early therapeutic measures that are crucial to ensure satisfactory clinical outcomes.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.684>

TRANSFORMATION OF FOLLICULAR LYMPHOMA TO A BURKITT LYMPHOMA ASSOCIATED WITH HIV INFECTION AND PULMONARY TUBERCULOSIS

SLBG Oliveira, ACP Silva, MM Garcia,
JOR Cassiano, AL Tavares, VLP Figueiredo

Hospital do Servidor Público do Estado de São Paulo (HSPE), Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (IAMSPE), São Paulo, Brazil

Objective: To present a clinical case of follicular lymphoma (FL) transformed into Burkitt's lymphoma (BL) in a patient with acquired immunodeficiency, a rare case with little description in the literature. **Methods:** retrospective descriptive work of a clinical case carried out through data collection from HSPE medical records. **Results:** Woman, 62 years old, seeks emergency care due to generalized lymph node enlargement, fever, night sweats and weight loss. In the investigation, infection with the acquired immunodeficiency virus (HIV) and pulmonary tuberculosis was detected, and later there was the diagnosis of grade 3B FL, through a biopsy of the cervical lymph node. Positive immunohistochemistry for CD79A, CD20, BCL6 and KI-67 40%; negative for CD10, BCL2 and C-MYC. Treatment with RIPE and ART regimen was started and LF's outpatient follow-up was chosen. On CT scans, patient had stable lymph node enlargement with the largest measuring 2.1x1.6 cm in the left armpit. Seven months after the diagnosis, the patient had headache, arthralgia, abdominal pain and ecchymosis on the lower limbs. Tests showed hemoglobin (Hb) 12.5 g/dL, hematocrit (Ht) 36.6%, leukocytes (Lt) 17360/mm³, atypical lymphocytes and platelets 15000/mm³; lactic dehydrogenase (LDH) 13318 U/L, creatinine (Cr) 1.2 mg/dL, triglycerides 460 mg/dL, ferritin 2260 ng/mL, uric acid 17.8 mg/dL. Myelogram: 91% of small to moderately sized cells, high nucleus/cytoplasm ratio, loose chromatin,

barely evident nucleoli and cytoplasm with intense basophilia without granulation and with microvacuolization, suggestive of BL. Positive immunophenotyping for CD10, CD13, CD15, CD19, CD20, CD38, CD71, CD79a, CD81, cytoplasmic IgM, HLA-DR, Kappa. FISH with MYC-IGH gene rearrangement. CT with enlarged lymph node enlargement, the largest one in the left axillary 4.7 x 3.8cm. After 24 hours, the LDH was 22142 U/L, Cr 2.9 mg/dL, Hb:7.8 g/dL, Lt 57120/mm³ with 45% blasts and platelets 25000/mm³. Chemotherapy with R-CODOX-M was initiated, but the patient died on the 1st day of chemotherapy. **Discussion:** The most common histological transformation of LF occurs to a diffuse large B cell. Transformation into BL is uncommon. The subsequent molecular events that lead to transformation into a high-grade lymphoma are not fully understood, but a translocation leading to c-myc overexpression appears to be the trigger for transformation. BL may show c-myc-only abnormalities, association with bcl-2, or other karyotypic changes. In the presented case, we highlight an unusual clinical picture in a FL, with severe thrombocytopenia and increased LDH, without constitutional symptoms and/or visible enlargement of lymph nodes, which led to a spinal cord study and the diagnosis of transformation into BL. In one review with 4 cases, the median time to histologic transformation from follicular lymphoma to Burkitt's lymphoma was 6 to 13 months. In the case described, the patient initially had a FL, negative for BCL2 and C-MYC, which turned into a BL after 7 months of evolution, with the MYC-IGH rearrangement. **Conclusion:** As this is an uncommon evolution of FL, we emphasize the importance of suspecting transformation into high-grade B lymphomas in the face of unusual alterations in FL, such as severe cytopenias, constitutional symptoms, increased LDH and rapid progression of lymphadenopathy so that the treatment is instituted early.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.685>

PEMBROLIZUMAB PLUS RADIOTHERAPY AS A RESCUE THERAPY FOR LANGERHANS CELL SARCOMA: A CASE REPORT

JM Nascimento^a, AAGS Brandão^{b,c},
ANR Abdo^{c,d}, XLM Serafim^a, EL Diamond^e

^a Oncoclínicas DF, Hospital de Base do Distrito Federal (HBDF), Brasília, Brazil

^b A Beneficência Portuguesa de São Paulo (BP), São Paulo, Brazil

^c Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, Brazil

^d Hospital Alemão Oswaldo Cruz, São Paulo, Brazil

^e Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York City, United States

Introduction: Langerhans Cell Sarcoma (LCS) is an aggressive and extremely rare form of malignant histiocytosis, with a dismal prognosis. **Case report:** A 62-year-old male with mild comorbidities (overweight, hypertension, type 2 DM and NAFLD) presented with chest and epigastric pain,

without constitutional or neurological symptoms or skin changes. His physical examination was unremarkable, and initial evaluation only revealed mild elevation of liver enzymes and C-reactive protein. Abdominal MRI revealed several hepatic nodular lesions associated with large peritoneal nodules in the hepatic hilum, adjacent to the pancreas and along the curvatures of the body and gastric antrum. Upper gastrointestinal (GI) endoscopy showed a large subepithelial lesion with ulcerations in the gastric antrum. PET-CT pointed to hypermetabolic cervical (measuring up to 19 mm, SUVmax 29.8) and abdominal lymph nodes (measuring up to 53 x 32 mm, SUVmax 14), multiple hypodense hepatic lesions (measuring up to 22 mm, SUVmax 5.3), and an hypermetabolic lesion on the small curvature and gastric antrum (measuring 53 x 48 mm, SUVmax 23). There was no lung, bone or central nervous system disease. Incisional biopsies of stomach and liver lesions showed pleomorphic cells, some of them with evident nucleoli, atypia, frequent figures of mitosis and bizarre mitosis, and some with nuclei with fine chromatin, with identified clefts, both with surface expression of S-100, langerin (partial) and CD1a, that were designated as Langerhans Cell (LC) Neoplasia, most likely being LC Histiocytosis with atypical findings. This biopsy was reviewed by the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC). BRAF V600E mutation was not identified. Patient received a first cycle of Cytarabine due to limited access to Cladribine, and then 2 cycles of Cladribine. PET-CT reevaluation after 3 cycles of chemotherapy showed involution of hepatic nodules and stability in most cervical lymph nodes, but volumetric and hypermetabolic increase in gastric lesions (63 x 62 mm, SUVmax 29,7) and in most abdominal lymph nodes. Upper GI endoscopy revealed bleeding in a large antral tumor. A new gastric biopsy showed atypical histiocytoid cells, some pleomorphic, with immunohistochemistry expression of CD68 (weak), S100m, CD1a, p53 (aberrant pattern) and Ki67 (75%), favoring transformation to LCS. Additional PD-L1 immunostain showed strong membranous staining, with CPS 37,5. A molecular analysis performed with the MSK-HEME-IMPACT multigene panel showed 22 mutations, including KRAS c.183A>C; p. (Gln61His) missense mutation, VAF 30,7%. In the meantime, the patient developed severe abdominal pain, GI bleeding and anemia. He received gastric external beam radiation therapy for symptom control, for a total dose of 3,000 cGy over 20 fractions. Considering the high PD-L1 tumor expression and cases previously reported, anti PD-L1 therapy with Pembrolizumab was initiated. So far, the patient has received three cycles of immunotherapy, with clinical and laboratory improvement. A PET-CT after 3 months of completion of radiotherapy will be performed to evaluate radiological response. **Discussion and conclusion:** This case illustrates the aggressive course of LCS and the need for therapies beyond conventional chemotherapy, such as anti-PD1 therapy, to achieve disease control. Clinical trials for ultra-rare diseases are challenging to be conducted and discussion between centers may provide insightful treatment recommendations.

LINFOMA NÃO-HODGKIN FOLICULAR NO CANAL MANDIBULAR DIREITO EM UM PACIENTE DE 25 ANOS, UM RELATO DE CASO

JVGS Ribeiro^a, JVJ Barbosa^a, JC Honorato^a, JBT Melo^a, LDM Miguez^a, PC Gontijo^b

^a Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCM-MG), Belo Horizonte, MG, Brasil

^b Cetus Oncologia, Belo Horizonte, MG, Brasil

Introdução/Objetivos: O linfoma folicular é a forma mais comum de Linfoma Não-Hodgkin (LNH) no Brasil, correspondendo a cerca de 20% dos casos de todos os linfomas. Esta neoplasia surge de células do centro germinativo e está intimamente associada a translocações envolvendo alterações em IgH e BCL2 nos cromossomos 14 e 18. O presente estudo visa divulgar o caso de um paciente em tratamento de LNH folicular grau 3A, com uma apresentação não-habitual, salientando a importância de uma equipe multidisciplinar bem instruída, com o objetivo de disseminar o conhecimento científico acerca desta doença. **Material e métodos:** Coleta e análise da história clínica do paciente, a partir de entrevista e exames prévios. Ademais, foram realizadas pesquisas nas bases de dados SciELO e MEDLINE, a fim de investigar e analisar os diversos aspectos acerca do LNH folicular e possíveis casos semelhantes ao relatado neste estudo. **Resultados:** Paciente masculino, 25 anos, sem doenças prévias e com avô materno diagnosticado com câncer de próstata. Procurou serviço de saúde devido ao aparecimento de pequenos e dolorosos nódulos axilares, imóveis e com secreção purulenta, sendo diagnosticado e tratado como infecção bacteriana. Após 5 meses, evoluiu, sem melhora, com o surgimento de um novo nódulo grande e indolor, na parte inferior interna direita da cavidade oral, dificultando a mastigação. Retornou ao serviço de saúde, sendo encaminhado ao odontologista, que indicou uma biópsia. Paciente relata redução dos nódulos axilares e excisão do bucal. O resultado da imunohistoquímica foi positivo para os anticorpos CD20, CD10 e BCL6 nas células neoplásicas; CD3 em linfócitos T reativos e índice proliferativo (Ki67) de 80% nos folículos. Diagnosticou-se LNH folicular grau 3A, prosseguindo para o serviço médico especializado. A partir disso, foi preconizado o tratamento quimioterápico, o qual o paciente ainda realiza. **Discussão:** O linfoma folicular apresenta-se de forma característica como linfadenopatia indolor, generalizada, em adultos de meia-idade, sendo raros em pacientes mais jovens. No entanto, por mais que haja uma apresentação clássica dos linfomas, esta pode variar, com achados não-característicos, fazendo assim, necessária uma equipe multidisciplinar capacitada e engajada. No caso descrito, a alteração nodular foi observada inicialmente pelo odontologista, que encaminhou para a biópsia, permitindo um diagnóstico preciso e direcionando o plano terapêutico do paciente. **Conclusão:** A partir desta apresentação e das variáveis analisadas neste trabalho, é fato que os linfomas podem se manifestar diversamente. Logo, faz-se evidente a necessidade de um grande engajamento entre os diversos profissionais da equipe médica e também do setor odontológico, concretizando uma equipe multidisciplinar sólida e efetiva, para que diagnósticos mais precisos

possam ser realizados e que haja melhora no prognóstico e na sobrevida dos pacientes.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.687>

MICOSE FUNGOIDE TRANSFORMADA COM ACOMETIMENTO PULMONAR: RELATO DE CASO

CLF Oliveira, LA Nunes, LS Gonçalves,
NVN Carvalho, FPP Sacre, VHG Natal,
ACAA Lima, MC Studart, CA Leite, FF Cassia

Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE),
Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio
de Janeiro, RJ, Brasil

Objetivo: Micose fungoide (MF) é o tipo mais comum de linfoma T cutâneo, maior prevalência em mulheres, entre 55 e 60 anos. O envolvimento sistêmico é raro, sendo medula óssea e linfonodos os sítios mais comuns. O objetivo é relatar um caso de MF transformada para linfoma de alto grau com acometimento pulmonar. **Relato de caso:** Mulher, 61 anos, tabagista (68 maços-ano), interna para investigação de lesões cutâneas dolorosas, pruriginosas, eritematosas e infiltrativas esparsas pela face, tumorais em regiões pré e retroauriculares, couro cabeludo e tronco, com início há um ano. Biópsia cutânea evidenciou MF transformada; imuno-histoquímica (IHQ) positiva para CD3, CD4, CD5, MUM1 e CD30 e negativa para CD20, CD8, CD56 com índice proliferativo pelo Ki67 de 50%. Ausência de células de Sèzary na hematoscopia, imuno-fenotipagem de sangue periférico e medula óssea livres de infiltração e sorologias virais negativas, incluindo HTLV-1. Tomografias mostraram opacidade nodular de contornos irregulares medindo 2,2 x 2,5 cm, em segmento basal posterior do pulmão esquerdo e ausência de linfonodomegalias. Biópsia pulmonar negativa para fungos e bacilos, IHQ positiva para CD3, CD2, CD4, CD5, CD25 e CD30, negativa para CD20, CD8, CD68, AE1/AE3 e TTF-1, compartilhando o imuno-fenótipo da lesão cutânea. **Discussão:** MF é um linfoma não Hodgkin de células T maduras indolente, com acometimento cutâneo, porém com potencial envolvimento de sangue, órgãos e linfonodos. As lesões cutâneas variam entre eritema, placas ou tumores, localizadas ou disseminadas. O critério histológico de transformação é a presença de mais de 25% de células grandes no infiltrado tumoral, tornando o prognóstico mais reservado. Não há consenso sobre a causa, estando presentes a ativação de receptor de células T, sinalização alterada de JAK-STAT, alteração epigenética e anormalidade de splicing de RNA, gerando proliferação e acúmulo de células T na pele, com influência no microambiente. Os linfócitos T neoplásicos envolvidos são CD4 positivos, com moléculas de adesão CCR4 e CLA. CD7, CD5 ou CD2 estão reduzidos ou até ausentes. O tipo de tratamento depende do estadiamento da doença, dividido entre estágio inicial (IA-IIA), com terapia direcionada a pele, como radioterapia, fototerapia e corticoesteróide tópico, e avançado (IIB-IVB), com terapia combinada entre direcionada e sistêmica com retinóides, interferons, imunobiológicos ou quimioterapia. No presente trabalho, diante estadiamento de doença

avançada, T3N0M1B0-IVB, foi iniciado tratamento com protocolo CHOEP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, etoposídeo e prednisona) a cada 21 dias. **Conclusão:** A MF é um linfoma de difícil diagnóstico, com envolvimento visceral incomum, sendo o acometimento pulmonar raro. O relato mostra os impactos no prognóstico e no risco de sequelas após o tratamento, causados pela demora diagnóstica, gerando piora importante de qualidade de vida. Diante disto, a MF é um problema de saúde pública, envolvendo capacitação e formação de profissionais médicos.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.688>

SURGERY FOR PRIMARY DIFFUSE LARGE B-CELL-LYMPHOMA OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM - A CASE REPORT

JOR Cassiano, ACP Silva, CM Freitas,
NN Kloster, SLBG Oliveira, MM Garcia,
LN Chaer, VLP Figueiredo

Serviço de Hematologia, Hospital do Servidor
Público do Estado de São Paulo (HSPE), Instituto de
Assistência Médica ao Servidor Público Estadual
(IAMSPE), São Paulo, Brazil

Introduction: Primary central nervous system lymphomas (PCNSL) are rare neoplasms, the most common subtype is diffuse large B-cell lymphoma. The treatment of PCNSL remains a challenge. **Objective:** To present a clinical case of PCNSL in which surgical resection was performed, but early disease relapse occurred. **Case report:** A 64-year-old woman, medical history of rheumatoid arthritis, presented to the HSPE emergency department due to sudden severe headache in the left hemisphere, without focal neurological deficits. Computed tomography (CT) of the brain showed oval intraparenchymal lesions with hemorrhagic component, located in the left temporal lobe, with expansive effect, and in parietal periventricular region on the right side. Complementary magnetic resonance imaging (MRI) of the brain revealed an expansive lesion near the temporal horn of the left lateral ventricle, measuring approximately 1.9 cm, and another lesion in the medial posterior horn of the right lateral ventricle, measuring 1.6 cm. Biopsy of one of the lesions was performed, but 20 days after the procedure, the patient developed motor deficit on the right side and global aphasia, and thus, resection of the left temporal lesion was performed. Histopathological and immunohistochemistry were consistent with DLBCL (CD3 +, CD 20 +, Ki-67 55%, TP53 +). Contrast-enhanced CT scans did not show systemic lymphadenopathy. One month after the resection, there was tumor relapse with the presence of a mass measuring 6 x 3 x 2.8 cm on MRI, located near the surgical cavity margins. Therefore, treatment with Methotrexate (MTX) 3 g/m² associated with Rituximab 375 mg/m² and dexamethasone was chosen. After 13 days of chemotherapy, the patient died. **Discussion:** PCNSL is rare and generally presents aggressive behavior, its involvement is confined to the brain, spinal cord, and/or cerebrospinal fluid; 90% are DLBCL. They are often associated with EBV or HIV infection and also affect transplant patients or those with autoimmune

diseases, as in the reported case. They usually do not present B symptoms as manifestations, but rather neurological symptoms such as speech and/or motor disorders, mental confusion, seizures, and change on consciousness level. The diagnosis is made through biopsy of the CNS lesion, or evaluation of the CSF. Treatment for PCNSL generally consists of systemic chemotherapy and high-dose MTX is essential in therapy. Despite being a subtype of lymphoma that responds well to treatment, it has high relapse rates. The use of high-dose MTX for elderly patients is associated with greater toxicity. Surgical approach is usually not performed and currently has a diagnostic role, however, there are few studies in literature demonstrating increased survival when surgical resection of the mass is performed. **Conclusion:** The treatment of patients with PCNSL remains a challenge due to the difficulty in defining an effective treatment with lower toxicity and the severity of sometimes irreversible sequelae. The discussion about surgical approach is still limited to a few studies, and the benefit in terms of survival has not been fully clarified.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.689>

NEUROPATIA ASSOCIADA A VINCRISTINA EM PACIENTE COM LINFOMA DE BURKITT: RELATO DE CASO

JGM Lusvarghi, BMA Pacheco, ABS Fonseca, ACP Nascimento, AMDS Pinheiro, HC Amaral, RMSD Reis, FF Ribeiro, JAOD Reis

Irmandade do Hospital da Santa Casa de Poços de Caldas, Poços de Caldas, MG, Brasil

Objetivo: Esse relato de caso visa demonstrar a associação da vincristina, um importante fármaco utilizado no tratamento de linfomas, com neuropatia periférica. **Relato de caso:** Masculino, 31 anos, portador de HIV em tratamento regular, com diagnóstico de Linfoma de Burkitt. Realizou citorredução, utilizando dexametasona 40 mg por 4 dias e vincristina 1 mg em dose única. Após 3 dias evoluiu com fraqueza muscular, principalmente em membro inferior esquerdo. Realizada punção líquórica e tomografia de crânio, ambas normais e avaliado pela neurologia que suspeitou de síndrome do segundo neurônio motor. Paciente deu continuidade ao tratamento com o protocolo CODOX-M-IVAC, que utiliza doxorubicina, ciclofosfamida, citarabina, metotrexato e vincristina. Na primeira etapa do tratamento, manteve os sintomas associados à síndrome do segundo neurônio motor, porém na segunda fase do protocolo houve piora significativa dos sintomas, sendo necessário sua descontinuação. Realizou eletroneuromiografia que evidenciou polineuropatia periférica, predominantemente motora, de padrão misto (axonal e desmielinizante) de evolução crônica com sinais de denervação recente nos nervos fibular direito e esquerdo. Devido a polineuropatia periférica ocasionada pela vincristina, o protocolo CODOX-M-IVAC foi suspenso, dando lugar ao DAEPOCH (etoposídeo, ciclofosfamida, doxorubicina), sem administração da vincristina. Após a troca do protocolo e realização de fisioterapia, o paciente apresentou melhora importante dos sintomas. Segue em consulta ambulatorial, mantendo boa resposta ao

tratamento (PET-CT Deauville 2), mesmo sem a utilização da vincristina. **Discussão:** O linfoma de Burkitt é um linfoma não-Hodgkin agressivo de células B e, devido a alta taxa mitótica, faz-se necessário instituir uma terapia agressiva. Foi proposto o protocolo CODOX-M-IVAC que incluem dentre outros fármacos a vincristina, que inibe a formação de microtúbulos no fuso mitótico, resultando na parada da divisão celular durante a metáfase. Essa inibição microtubular causa alteração no citoesqueleto neuronal, em fibras não mielinizadas e mielinizadas. Podem ocorrer de forma secundária ao dano axonal, redução da espessura da bainha de mielina, desmielinização segmentar e redução do espaço internodal, ocasionando diminuição ou perda dos reflexos tendíneos profundos, parestesia, fraqueza muscular, alterações sensitivas, dor neuropática, manifestações disautônomicas. Após a suspensão do fármaco nota-se uma melhora dos sinais e sintomas sensoriais. Portanto perante a gama de sinais e sintomas apresentados pelo paciente decorrentes da utilização da vincristina e seu constante agravamento fez-se necessário a omissão desta medicação de qualquer protocolo utilizado. **Conclusão:** Portanto, concluímos que a polineuropatia periférica com predominância motora, cuja sintomatologia envolveu a atividade dos nervos fibular direito e esquerdo do paciente relatado, ocorreu devido ao efeito colateral da vincristina (droga incluída no protocolo quimioterápico de primeira linha para Linfoma de Burkitt). Esta ação neuronal deve ser aventada em pacientes com sintomas neurológicos em uso desta medicação, devido a sua ação em citoesqueleto neuronal, alterações na bainha de mielina e interferências na condução axonal, indicando a suspensão imediata deste componente caso sintomas.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.690>

PIRTOBRUTINIB IN COVALENT BTK-INHIBITOR PRE-TREATED MANTLE CELL LYMPHOMA: UPDATED RESULTS AND SUBGROUP ANALYSIS FROM THE PHASE 1/2 BRUIN STUDY WITH 2 YEARS OF SURVIVAL FOLLOW-UP

NN Shah^a, PL Zinzani^{b,c}, TA Eyre^d, K Izutsu^e, AJ Alencar^f, K Patel^g, T Munir^h, DE Tsaiⁱ, ML Wang^j, LYGN Presenter^k

^a Medical College of Wisconsin, Milwaukee, United States

^b IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna Istituto di Ematologia Seràgnoli, Italy

^c Dipartimento di Medicina Specialistica, Diagnostica e Sperimentale Università di Bologna, Bologna, Italy

^d Oxford University Hospitals NHS Foundation Trust, Churchill Cancer Center, Oxford, United Kingdom

^e Department of Hematology, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan

^f Sylvester Comprehensive Cancer Center, Miami, United States

^g Center for Blood Disorders and Cellular Therapy,
Swedish Cancer Institute, Seattle, United States

^h Department of Haematology, St. James's
University Hospital, Leeds, United Kingdom

ⁱ Loxo@Lilly, Indianapolis, United States

^j MD Anderson Cancer Center, Houston, United
States

^k Eli Lilly and Company, Brazil

Objectives: Pirtobrutinib is a highly selective, non-covalent (reversible) BTK-inhibitor (BTKi). Here, we report updated results of pirtobrutinib in patients (pts) with cBTKi pre-treated relapsed/refractory (R/R) mantle cell lymphoma (MCL) and more than 3 years follow-up from start of enrollment. **Materials and methods:** Pts with cBTKi pre-treated R/R MCL received pirtobrutinib monotherapy in a multicenter phase 1/2 BRUIN trial (NCT03740529). Efficacy was assessed in the prespecified primary efficacy cohort that comprised the first 90 enrolled pts who had measurable disease, had received a prior cBTKi, and had no known central nervous system involvement. The primary endpoint was overall response rate (ORR) as assessed by independent review committee. Secondary endpoints included duration of response (DOR) and safety. A data cut of 29 July 2022 was utilized. **Results:** Among MCL pts who received a prior cBTKi (n = 90), median age was 70 years (range, 46-87), median prior lines of therapy were 3 (range, 1-8), 82% discontinued a prior cBTKi due to disease progression, and 78% had intermediate/high risk sMPI score. Of samples available, 17/36 (47%) had TP53 mutations and 25/34 (74%) had Ki67 $\geq 30\%$. The ORR was 57% (95% CI, 46-67), including 19% complete responses (n = 17) and 38% partial responses (n = 34). At a median follow-up time of 13 months, the median DOR among the 51 responding pts was 17.6 months (95% CI, 7.3-27.2). The 12- and 18-month estimated DOR rates were 58% (95% CI, 41-72) and 45% (95% CI, 27-61), respectively. The median progression-free survival was 7.4 months (95% CI, 5.3–13.3). The median overall survival was 23.5 months (95% CI, 15.9-NE). In the MCL safety cohort (n = 166), the most frequent treatment-emergent adverse events (TEAE) were fatigue (31%), diarrhea (22%), and anemia (17%). The most common Grade ≥ 3 TEAE was neutropenia (15%). Grade ≥ 3 TEAE of hemorrhage (3%) and atrial fibrillation/flutter (2%) were infrequent. Only 5 (3%) pts discontinued due to a treatment-related AE. **Conclusion and discussion:** Pirtobrutinib continues to show durable efficacy and a favorable safety profile in heavily pre-treated R/R MCL pts with prior cBTKi therapy. Responses were observed in pts with high-risk disease features including pts with blastoid/pleomorphic variants, elevated Ki67 index, and TP53 mutations.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.691>

LEUCEMIA/LINFOMA DE CÉLULAS T DO ADULTO EM MÃE E FILHA INFECTADAS PELO HTLV

G Ferraz, T Siqueira, J Vassalo, S Soares,
A Monerat, Y Cardoso, D Neves, Y Gonzaga,
D Mercante, F Nucci

Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ,
Brasil

Introdução: A Leucemia/Linfoma de células T do adulto (ATLL) é uma neoplasia maligna que apresenta associação direta com o vírus HTLV tipo 1, este agente apresenta formas de transmissão por via parenteral, sexual, vertical e lactação. O início da ATLL é tipicamente retardado em 20-30 anos após a infecção viral, porém a exposição ao vírus no início da vida aumenta o risco de eventual desenvolvimento de ATLL. **Objetivo:** Apresentar 2 casos de ATLL, de mãe e filha, soropositivas para HTLV, com possível infecção vertical/lactação há pelo menos 25 anos. **Materiais e métodos:** Relato de casos **Resultados:** Caso 1- LPM, feminina, 25 anos, apresentou em julho de 2021 aumento de linfonodo em região axilar esquerda, seguido do aparecimento de novas adenomegalias em regiões cervical, axilar e inguinal, associado a sintomas B. Em dezembro de 2021, foi internada por queda do estado geral, hepatoesplenomegalia, bicitopenia, além das linfonodomegalias. Foi realizada imunofenotipagem constatando o diagnóstico de Doença Linfoproliferativa Crônica de Células T e por isto foi transferida para o INCA, em 21/12/2021, onde a biópsia de gânglio cervical finalizou o diagnóstico de Leucemia/linfoma de células T do adulto, após confirmação do exame positivo para HTLV. Iniciou tratamento com CHOP em dezembro de 2021, e após 6 ciclos, vem em manutenção com Zidovudina e Interferon, em remissão, há 1 ano, documentada com PET scan TC e avaliação de transplante alogênico. Caso 2: FBP, 45 anos, feminina, mãe da paciente LPM (caso 1), sabidamente portadora de infecção por HTLV-1 desde o diagnóstico da filha. Iniciou quadro de linfonodomegalias difusas e grande lesão expansiva em região retroperitoneal, de 20 x 9,8 x 9,6 cm, que causou suboclusão intestinal em fevereiro de 2023. Associado ao quadro, apresentava síndrome consumptiva e sudorese noturna, além de intensa xerodermia, dermatopatia descamativa e prurido. Realizada biópsia da lesão retroperitoneal que evidenciou também tratar-se Leucemia/linfoma de células T do adulto. Foi iniciado tratamento com DA-EPOCH em maio de 2023 e após 2 ciclos de quimioterapia a TC demonstrava redução importante da massa retroperitoneal 11 x 9 x 8 cm, no entanto após quadro de choque séptico de foco abdominal, a paciente evoluiu para óbito em 01/08/23. **Discussão:** Apenas 4-5% dos pacientes portadores de HTLV desenvolvem ATLL e desses pacientes, apenas 20 - 25% desenvolvem a forma linfomatosa. Desta forma, optamos por relatar dois casos raros da mesma doença, ATLL na forma linfomatosa, em mãe e filha, que se contaminaram há pelo menos 25 anos, possivelmente por via vertical ou lactação, fato este que ainda ocorre por ser uma infecção negligenciada com falta de rastreamento populacional, como abordado em estudo de Maria S. Pombo de Oliveira et al., 2001. O acompanhamento mais próximo desses pacientes pode evitar o que aconteceu no caso 2 relatado, em que a paciente fez um diagnóstico da doença em fase de estadiamento muito avançado causando um desfecho fatal. **Conclusão:** Dessa maneira, é importante que sejam implementadas medidas de saúde pública que visem o rastreamento, diagnóstico precoce e acompanhamento de pacientes acometidos pelo HTLV.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.692>

T-CELL BRAZIL PROJECT: AN EXPLORATORY ANALYSIS OF EXTRANODAL SITES

T Fischer^a, E Miranda^b, NS Castro^c, J Pereira^d, D Borducchi^e, SS Medina^b, SAB Brasil^f, DFC Farias^g, M Bellesso^h, JV Tavaresⁱ, KZ Cecyn^j, R Schaffel^k, S Nabhan^l, FL Nogueira^m, RLR Baptistaⁿ, FB Duarte^o, RR Sousa^o, MD Pont^p, CC Vilarim^q, CCG Macedo^q, AD Cunha-Junior^r, PPG Radtke^s, E Negreiros^t, N Hamerschlag^u, VLP Figueiredo^v, DV Cle^w, N Zing^x, M Dias^y, RD Gaiolla^z, YBM Gonzaga^{aa}, JTD Sout-Filho^{ab}, EFO Ribeiro^{ac}, GF Silva^{ad}, S Mo^{ae}, G Perini^{af}, MAL Matedi^{ag}, A Hallac-Neto^{ah}, YS Rabelo^{ai}, M Federico^{aj}, CA Souza^b, CS Chiattonne^{f,ae}

^a AC Camargo Câncer Center, São Paulo, Brazil

^b Centro de Hematologia e Hemoterapia (Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, Brazil

^c Hospital de Câncer de Barretos, Hospital de Amor de Barretos, Barretos, Brazil

^d Laboratory of Medical Investigation in Pathogenesis and Directed Therapy in Onco-Immuno-Hematology, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, Brazil

^e Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), Santo André, Brazil

^f Hematology Department, Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP), São Paulo, Brazil

^g A Beneficência Portuguesa de São Paulo (BP), São Paulo, Brazil

^h HemoMed, Instituto de Ensino e Pesquisa (IEP), São Paulo, Brazil

ⁱ Hospital Ophir Loyola (HOL), Belém, Brazil

^j Hematology Department, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, Brazil

^k Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, Brazil

^l Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, Brazil

^m Hospital Luxemburgo (HL), Instituto Mario Penna, Belo Horizonte, Brazil

ⁿ HU, Universidade Estadual do Rio de Janeiro (UERJ) e Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino (IDOR), Rio de Janeiro, Brazil

^o Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Brazil

^p Centro de Pesquisas Oncológicas de Santa Catarina (CEPON), Florianópolis, Brazil

^q Instituto de Ensino, Pesquisa e Inovação, Liga Contra o Câncer (CECAN), Natal, Brazil

^r Hematology and Oncology Clinics, Hospital do Câncer de Cascavel, União Oeste Paranaense de

Estudos e Combate ao Câncer (UOPECCAN), Cascavel, Brazil

^s Casa de Saúde Santa Marcelina, São Paulo, Brazil

^t Hospital de Amor Amazônia, Fundação Pio XII, Porto Velho, Brazil

^u Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE), São Paulo, Brazil

^v Hospital do Servidor Público do Estado de São Paulo (HSPE), Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (IAMSPE), São Paulo, Brazil

^w Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, Brazil

^x Prevent Senior, São Paulo, Brazil

^y Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES), Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, Brazil

^z Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Botucatu, Brazil

^{aa} Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^{ab} Faculdade de Medicina de Campos (FMC), Campos dos Goytacazes, Brazil

^{ac} Hospital Santa Lúcia, Brasília, Brazil

^{ad} Hospital Aldenora Bello, São Luís, Brazil

^{ae} Hospital Samaritano, São Paulo, Brazil

^{af} Hospital Paulistano, Oncologia Américas, São Paulo, Brazil

^{ag} Santa Casa de Belo Horizonte, Belo Horizonte, Brazil

^{ah} Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora, MG, Brazil

^{ai} Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, Brazil

^{aj} University of Modena and Reggio Emilia, Italy

Objectives: To evaluate number of extranodal (EN) sites in nodal PTCL lymphomas (PTCL-NOS, TFH and ALCL ALK +/ALK-) and its specific location as a surrogate for overall survival (OS) and progression free survival (PFS). Also generate hypothesis for further molecular analysis. **Material and methods:** T-cell Brazil project is a national, ambispective study of patients (pts) with histological diagnosis of PTCL diagnosed from January 2015 to December 2022. Approval for the study was obtained at the coordinating center (Samaritano Hospital – São Paulo) and at each participating center. Inclusion criteria was previously untreated patients age ≥ 19 years, with de novo PTCL lymphoma. Clinical information, initial therapy and response, subsequent therapies, along with survival status and cause of death were collected. Treatment outcome was determined by OS and PFS. REDcap Platform (by Vanderbilt) has been used to collect and store data and for analysis the IBM-SPSS v. 24 was applied. Kaplan-Meier method estimated the OS and PFS, whereas Log-Rank tests to compare its curves. This trial is registered at Clinical trials (NCT03207789). **Results:** Of 621 registered we selected 198 patients (pts) diagnosed with nodal PTCL with at least one EN involvement. Considering all 198 pts, there was a slight male predominance (63%); median age 53 years; 79% were staged III or IV; 81.5

were IPI 2 or more. Most frequently histology was PTCL-NOS (46%), followed by ALCL ALK+ (32%), ALCL ALK- (12.5%) and TFH (9.5%). The majority had B Symptoms (63%); 37.5% had Bone Marrow infiltration. The chemotherapy most frequently chosen were CHOEP (54.5%) followed by CHOP (19.5%); Transplant as consolidation was in 20% of the cases. Almost half of pts achieved complete response after first line (44%), although 38% relapsed. Cohort 1 (E N=1) and 2 (EN³2) were similar regarding clinical characteristics, except, for stage III-IV (73% vs 96%; $p < .0001$); IPI³ (37.5% vs. 82%; $p < .0001$) and ECOG (22 vs. 48%; $p = .001$), respectively. Therefore, translating in a more advanced disease in Cohort 2. The most common extranodal location in Cohort 1 was Skin/ Subcutaneous (35%), followed by gastrointestinal tract (18%) and lung (16%). NHL-T subtypes behaved similarly in this EN exploratory analysis, with a better OS and PFS in ALCL ALK+, followed by ALK- and PTCL-NOS. There was no difference in PFS in Cohort 1 and 2, but there was a slight difference in OS (55% vs. 42% in 12 months; $p = 0.06$), suggesting EN sites involvement assessed by CT and PET-CT as possible surrogate for outcomes in this population. **Discussion:** PTCL lymphomas account for 10-15% of all NHL. They are a heterogeneous group of infrequent neoplasms with a variable clinical course but prevalently aggressive behavior and high mortality rates. Despite IPI (International Prognostic Index) that include EN site in its variables, lack is known regarding EN location or impact on prognosis. **Conclusion:** NHL-T is still unmet medical need considering suboptimal outcome in treatment and survival. New biological and clinical finding are still necessary to adequate stratify this group of pts, considering poor performance of IPI and PIT scores. Number and location of EN sites involvement may be a possible surrogate for outcome, which can be a reflect of a distinct biology, that needs further investigation. Registries are of importance considering rarity and poor prognosis of this diseases and an adequate instrument to hypothesis generation.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.693>

LINFOMAS DE CÉLULAS T CUTÂNEAS E PERIFÉRICAS: UMA ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA

FC Rosa, ACDB Gomes, GS Zveibil, JA Ferreira, MEBS Canto

Universidade Cidade de São Paulo (UNICID), São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: Identificar o perfil epidemiológico dos linfomas de células T cutâneas e periféricas nos últimos cinco anos no Brasil. **Materiais e métodos:** Estudo epidemiológico ecológico de série temporal a partir da coleta de dados de Janeiro de 2019 a Maio de 2023, do Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/DATASUS). Foi estudado o perfil epidemiológico dos linfomas de células T cutâneas e periféricas através das seguintes variáveis: região, ano do diagnóstico, sexo, faixa etária e modalidade terapêutica. Os dados foram analisados por meio de estatísticas descritivas. **Resultados:** No período

analisado tiveram 2.784 casos diagnosticados no Brasil de linfomas de células T cutâneas e periféricas, no qual a região que totalizou o maior número de diagnósticos foi a Sudeste (1.083), seguida da Região Sul (718), Nordeste (663), Centro-Oeste (195) e Norte (125). Em 2019 foram diagnosticados 705 casos no país, sendo o ano com o maior número de casos, em 2022 ocorreram 627 casos e até maio de 2023 foram contabilizados 151 casos. O sexo mais acometido foi o masculino com 1.514 casos, correspondendo a 54,38% do total. A faixa etária mais acometida foi a de 55 a 59 anos, totalizando 326 casos, seguida da faixa de 60 a 64 anos com 283 casos. Em relação a modalidade terapêutica realizada segundo a faixa etária, a quimioterapia concentrou o maior número em todas as faixas com o total de 1.359 casos, seguida pela radioterapia, com 101 casos e finalizando com a cirurgia com 75. **Discussão:** Os linfomas de células T podem ser divididos em Linfomas de células cutâneas e em Linfomas de células periféricas. Os Linfomas de células periféricas compreendem entidades com diferenças na apresentação clínica, incluindo Linfomas de células T sem outra especificação, Linfomas de células T angioimunoblásticos, Linfomas anaplásicos de células grandes e Linfomas de células T do adulto. Os Linfomas de células cutâneas possuem os subtipos: Micose fungóide, Doença de Sézary, Linfoma da zona T, Linfoma linfoepitelióide (Linfoma de Lennert), Outros linfomas de células T e os não especificados. Apesar da grande quantidade de subtipos dos linfomas de células T, trata-se de uma neoplasia rara, o que explica os números baixos de diagnósticos pela doença em todas as regiões do Brasil. Segundo a literatura, a doença é mais frequente em idosos e sexo masculino, o que foi confirmado pelo estudo. **Conclusão:** A partir desse estudo epidemiológico, pode-se observar uma variação do número de casos de linfomas de células T cutâneas e periféricas nos últimos cinco anos no Brasil com uma tendência a redução com o passar dos anos, e de acordo com as variáveis analisadas, pode-se confirmar a maior prevalência da doença em idosos e no sexo masculino. Apesar da redução dos casos diagnosticados, é importante que haja políticas públicas direcionadas para métodos diagnósticos e tratamentos eficazes, principalmente para reduzir a alta incidência da doença na população idosa.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.694>

DESENVOLVIMENTO DE TESTE DIAGNÓSTICO DE ALTA SENSIBILIDADE PARA DETECÇÃO DA VARIANTE SOMÁTICA L265P NO GENE MYD88 PARA DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM

LG Pereira, FCS Lupinacci, AF Sandes, AM Fraga, ENE Ferreira

Grupo Fleury, São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: Desenvolvimento e implementação de teste diagnóstico sensível e custo-efetivo para detecção da variante somática L265P no gene MYD88 pela técnica de PCR digital.

Material e método: Foi utilizada plataforma de PCR digital da QIAGEN e ensaio TaqMan para a alteração L265P em MYD88. As amostras utilizadas na validação tinham resultado conhecido em teste de referência (sequenciamento SANGER ou de próxima geração - NGS). DNA sintéticos com e sem a variante foram misturados em diferentes proporções e submetidos às reações. O ensaio de PCR digital foi avaliado quanto à linearidade, sensibilidade, reprodutibilidade em 3 frequências alélicas diferentes, limite de detecção (LoD) e limite de branco (LoB). Resultado: O ensaio apresentou robustez e linearidade em todas as faixas de frequência alélica avaliadas. O teste se mostrou sensível, confirmando todas as alterações reportadas em teste de referência, e ainda detectando alterações em baixa frequência alélica (confirmado por método ortogonal) em amostras previamente consideradas selvagens pelo teste de referência. A reprodutibilidade teve coeficientes de variação dentro do esperado para cada faixa de frequência alélica tanto com amostras biológicas quanto com DNA sintético. A avaliação de LoB mostrou especificidade e permitiu definir um LoD de 0,5% de frequência alélica da variante L265P. **Discussão:** A detecção da variante MYD88 L265P é importante para o diagnóstico diferencial de Macroglobulinemia de Waldenström (MW) com outros subtipos de linfomas B que apresentam pico monoclonal IgM, ou que apresentam diferenciação plasmocítica. A presença da variante L265P é fortemente favorável ao diagnóstico de MW na presença de características clínicas e histológicas apropriadas. Além disso, a variante L265P serve como um biomarcador para resposta à terapia com inibidores de BTK (tirosina quinase de Bruton). As taxas de resposta para ibrutinibe em pacientes com MW com a variante MYD88 L265P de tipo selvagem são próximas de 100% no cenário de primeira linha de tratamento e acima de 90% no cenário recidivante/refratário. Principalmente por conta do acompanhamento de resposta, a detecção de frequências alélicas baixas por metodologia sensível é de suma importância. A PCR digital traz o benefício da alta sensibilidade comparada a qPCR e custo-efetividade comparada ao NGS. A estratégia se mostrou relevante mesmo em amostras ao diagnóstico, com baixa frequência alélica da variante, pois outras metodologias talvez não fossem capazes de identificar a alteração. **Conclusão:** O teste validado tem performance adequada tanto para o diagnóstico diferencial como para o acompanhamento do tratamento com inibidores de BTK e pode ser implementado na rotina de análises clínicas.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.695>

ENHANCING FOLLICULAR LYMPHOMA DIAGNOSIS WITH THE AID OF MEDTEST: AN INNOVATIVE CLINICAL TOOL

KAM Martins, FHB Souza, LR Augusto,
RB Magalhães, LAA Rodrigues, EBA Menezes,
PR Souza, RW Savio, SS Leal, MAAD Reis

HealthLAB, Centro Universitário de Belo Horizonte
(UniBH), Belo Horizonte, Brazil

Objectives: This study aims to present the assimilation process of a case of Follicular Lymphoma and its

diagnosis through structured clinical reasoning using a gamified platform called MEDTest, which features an easy-to-access and user-friendly decision tree software as a service. **Materials and Methods:** The MEDTest gaming platform, developed by academics and educators, with the capability to explore various medical areas, including Hematology and its subspecialties, served as the primary tool. The intention is to demonstrate how a decision tree, assimilating real clinical cases from the medical environment, can be constructed through the practice of clinical reasoning, developed through a game in a virtual environment. **Results:** Reference Case: G.S, a 57-year-old Caucasian male, presented with a complaint of weight loss of 15 kg in 3 months, lymphadenopathy, fatigue, and loss of appetite, with no significant changes in the physical examination. The utilization of MEDTest enabled the creation of a decision tree for the user team, simulating the medical team's approach to defining the patient's conduct and investigative plan. Based on the clinical presentation, laboratory tests, tomography, and inguinal lymph node biopsy were performed, resulting in the diagnosis of Grade I Follicular Lymphoma, a disease belonging to the complex group of Non-Hodgkin Lymphoma. **Discussion:** Users demonstrated acceptable performance during platform usage. Additionally, it was observed that the decision tree adequately addressed the complexity of the proposed clinical case, showing potential for use in studies, research, and activities for medical educators and students. MEDTest can assist in studying the recognition of various diseases, including neoplasms like Grade I Follicular Lymphoma (FL), as rapid and accurate diagnosis directly impacts patient prognosis. FL is characterized by being indolent, with a tendency to recur and progress over the years. Moreover, Follicular Lymphoma constitutes about 25% of all NHL cases in Western countries, especially in individuals aged 50 to 60 years. Patients with FL may be symptomatic or asymptomatic, and upon detection of suspicious nodules, an excisional lymph node biopsy is requested, providing a confirmatory diagnosis of the patient's health condition. Therapeutic approaches vary according to FL staging. For Grade I FL, watchful waiting is initially recommended, without any antineoplastic chemotherapy unless symptoms, tumor mass increase, or extranodal involvement occur. After the appearance of clinical manifestations, patients may benefit from radiotherapy and RCHOP chemotherapy. **Conclusion:** The importance of early analysis and treatment is emphasized to promote better prognosis and decrease complications throughout the disease course, such as infertility and secondary neoplasms. It is important to note that MEDTest is not intended as a consultation tool but rather aims to enhance the capacity of professionals to develop accurate clinical thinking from an academic standpoint. An additional benefit is that the decision tree has the ability to simulate complications, adding complexity to the cases.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.696>

INCORPORAÇÃO DE NOVOS FATORES DE RISCO AO IPI PARA REFINAR A ESTRATIFICAÇÃO PROGNÓSTICA DE PACIENTES HIV-POSITIVOS COM DIAGNÓSTICO DE LINFOMA NÃO-HODGKIN

JC Vargas ^{a,b}, EC Chapchap ^c, AL Oliveira ^c,
JD Rocha ^c, FGB Chaves ^c, GF Perini ^c,
O Baiocchi ^{d,e}, J Pererira ^f, N Hamerschlag ^c

^a Américas Oncologia e Hematologia, São Paulo, SP, Brasil

^b Escola de Medicina, Centro Universitário São Camilo (CUSC), São Paulo, SP, Brasil

^c Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE), São Paulo, SP, Brasil

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

^e Hospital Alemão Oswaldo Cruz, São Paulo, SP, Brasil

^f Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, Brazil

Introdução: Os avanços na terapia antirretroviral (TARV) melhoraram o prognóstico de pacientes HIV positivos em curso de quimioterapia, porém os linfomas não Hodgkin (LNH) ainda afetam a mortalidade. O manejo de pacientes HIV-positivos com linfoma é complexo, pois as potenciais interações medicamentosas entre quimioterapia, TARV e imunossupressão deve ser manuseada, especialmente nos pacientes em quimioterapia intensiva e/ou uso de inibidor de protease/ritonavir (PI/r). Embora menos validado nesse contexto, o Índice Prognóstico Internacional (IPI) pode prever o prognóstico em pacientes HIV positivos, mas outros fatores de risco, como a contagem de CD4, número de sítios extra nodais, doença bulky podem impactar nestes pacientes. **Objetivo:** Investigar e incorporar novos fatores de risco ao IPI em pacientes HIV positivos com LNH. **Material e métodos:** Estudo multicêntrico retrospectivo que incluiu pacientes HIV positivos com LNH em 5 centros de São Paulo (HIAE 3.7%, UNIFESP 9.3%, ICESP 65.0%, IIER 18.7%, CPO 3.3%) no período de janeiro de 2000 até dezembro de 2019. Os pacientes foram agrupados de acordo com IPI, em seguida, potenciais fatores de risco detectados pela análise univariada foram incorporados e testados em conjunto com o IPI em análise multivariada para prever os desfechos de sobrevida. Regressão logística, modelo proporcional de Cox, regressão de risco competitivo, Kaplan meier (log-rank) foram utilizados. As análises univariadas foram testadas pelo teste do qui-quadrado/fischer ou teste de Wilcoxon/t, de acordo com as características das variáveis. **Resultados:** 214 pacientes foram incluídos e classificados conforme o subtipo de linfoma: linfoma difuso de grandes células B (LNHDGCB) 126/214; Burkitt 79/214; outros subtipos de linfoma (anaplásico, folicular, LNH-T periférico) 9/214; 155/214 eram do sexo masculino, idade média de 43.1 anos (17-79), mediana de CD4 174; albumina média 3,58 g/dL; mediana DHL 529 U/L; mediana Beta-2-microglobulina 3.1 mg/dL; ECOG $\geq$ 2: 22.4% (48/214); Bulky 48.1%; 2 ou mais sítios extra nodais 40.8%; estágio Ann Harbor III/IV 88.3%; IPI escore: baixo I=33,6%; int-baixo II=30,8%; int-alto III=26,2%; alto

IV=9,4%. Em 174 casos, esquemas quimioterápicos foram baseados em: CHOP 66,1%; Burkitt-like, não seria CHOP Like 28,7%; outros 5,2%. No seguimento mediano de 4,1 anos, a sobrevida global (SG) e livre de progressão (SLP): 52,0% (IC95%: 59,1-44,3%) e 49.9% (IC95%: 57,0-42,2%). Na análise multivariada a albumina menor que 3.4 g/dL (HR 1.76 IC95% 1.09-2.83, p 0.020) e IPI HR: 1.30 (IC95% 1.05-1.63, p 0.019) impactaram significativamente SLP. Em relação ao CD4 < 200, houve uma tendência, HR:1.39 e p 0.12, mas não significativa. No subgrupo com linfoma de Burkitt, massa bulky teve HR:1.81 (IC95% 0.97-3.35 p 0.061) e IPI HR:1.31 (IC95% 0.95-1.81 p 0.099). Incluindo albumina e contagem de CD4 ao IPI, um novo modelo estratificou os pacientes em 5 categorias com prognósticos distintos, SLP-4a: I=100%; II=67,6%; III=54,6%; IV=46,2%; V=30.3% (logrank p < 0,001). **Conclusão:** A incorporação da contagem de CD4 e albumina, ao escore do IPI, pode refinar o prognóstico de pacientes HIV com LNH. A equipe deve estar atenta com a interação IP/r e quimioterapia, especialmente nos protocolos mais intensivos e avaliar a mudança da TARV.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.697>

LEUCEMIA PROLINFOCÍTICA T: DESAFIOS NO DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

MMS Silva, NAHL Silva, VL Oliveira,
FL Nogueira, MS Magalhães, LP Almeida,
MB Nunes

Hospital Luxemburgo (HL), Belo Horizonte, MG, Brasil

Objetivo: Reportar os desafios para diagnóstico e tratamento da Leucemia Prolinfocítica T (LPL-T) no Sistema Único de Saúde (SUS). **Materiais e métodos:** Relato de caso. **Resultados:** Paciente de 69 anos, sexo feminino, com hiperemia, descamação cutânea e prurido há 2 anos, associado a leucocitose leve, cuja imuno-histoquímica (IHQ) de biópsia de pele de julho de 2020 era sugestiva de dermatite espongiótica e lique-noide. Iniciado corticoide sistêmico, com melhora transitória durante seu uso. Evoluiu em 2021 com piora da leucocitose (abril/2021: global de leucócitos 130.450, 75% linfócitos) e surgimento de linfonodomegalias infra e subdiafragmáticas. Realizada imunofenotipagem de aspirado de medula óssea em abril de 2021, podendo corresponder a neoplasia T madura CD4+. No mesmo ano, feita revisão da biópsia de pele com pesquisa de TCL-1, que foi negativa. Sob hipótese de micose fungoide, iniciou-se metotrexato e controle dermatológico. Em propedêutica adicional, PET-TC visualizou linfonodomegalias cervicais, axilares bilaterais, inframamárias, em cadeias ilíacas externas e inguinais bilateralmente, sem aumento significativo do metabolismo glicolítico. Paciente foi submetida a linfadenectomia inguinal bilateral, cuja IHQ mostrou CD3, CD4 +, CD8 -, TCL1 positivo em raras células. TDT negativo, Ki67 20%, CD5+, LEF1 +, BCL2 +, CD30 +, CD56 -, CD7, concluindo se tratar de neoplasia hematológica T, sendo Leucemia Prolinfocítica T e Linfoma de Células T Periféricas SOE as principais hipóteses. Correlacionando-se propedêutica com clínica, e após discussão com a dermatologia, a hipótese

mais provável foi a LPL-T, sendo realizada quimioterapia com protocolo CHOP, entre os poucos esquemas disponíveis no SUS, o qual foi interrompido após 4 ciclos devido a neutropenia febril e ausência de resposta nas lesões cutâneas, apesar de melhora parcial de leucocitose. Em 2023, disponibilizado alemtuzumab, cuja primeira semana foi aplicada em regime de internação para controle de efeitos colaterais. No 11º dia após, notou-se melhora parcial nas lesões cutâneas e redução na contagem global de leucócitos. **Discussão:** A LPL-T é uma neoplasia maligna de células T rara e de curso agressivo. Possui manifestação heterogênea, cursando frequentemente com hiperleucocitose – com predomínio de linfocitose – sendo critério diagnóstico maior a presença de $> 5 \times 10^9/L$ linfócitos com fenótipo da LPL-T; linfonodomegalias, acometimento de medula óssea, esplenomegalia e, por vezes, comprometimento extranodal, como infiltração cutânea e derrames cavitários. A propedêutica deve incluir avaliação de sangue periférico, imunofenotipagem (evidencia clonalidade com identificação de marcadores de células T, sendo comum a expressão de CD52, CD2, CD3 e CD7) e estudo citogenético (sendo observado principalmente rearranjo do cromossomo 14, levando à superexpressão do proto-oncogene TCL-1). Os diagnósticos diferenciais incluem outras doenças linfoproliferativas T. Quanto ao tratamento, a resposta às quimioterapias convencionais é comprovadamente insatisfatória, tendendo a responder ao anti-CD52. **Conclusão:** A LPL-T é uma neoplasia rara e representa desafio diagnóstico, especialmente no cenário da saúde pública, sendo importante sua correta identificação para emprego de terapias que possam apresentar melhores resultados.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.698>

LINFOMA DE BURKITT EM PACIENTE IDOSA: UM RELATO DE CASO

T Callai, DH Catelli, CE Wiggers, XPC Huamani,
EC Weinert, CK Weber, NH Dias, AA Paz,
TB Soares

Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto
Alegre, RS, Brasil

Introdução/Objetivo: O linfoma de Burkitt (LB) é um linfoma não-Hodgkin de células B agressivo e associado à imunodeficiência. É uma neoplasia diagnosticada mais comumente em pacientes jovens. Nos pacientes acima de 60 anos, a impossibilidade de tratamento quimioterápico agressivo é uma limitação importante para o tratamento. **Métodos:** Trata-se do relato de um caso de LB esporádico típico em um paciente de 88 anos tratada com protocolo R-miniCHOP em um Hospital terciário no sul do Brasil. Relato do caso: Paciente feminina, 88 anos, parda, hipertensa, perfil funcional grau 2 na Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) foi encaminhada ao nosso serviço para investigação de dor, distensão abdominal e perda de 7 kg em 4 meses. Exames laboratoriais de admissão demonstravam hemoglobina 11,2 g/dL, hematócrito 34,2%, leucócitos 7.650/L, neutrófilos 6.150/L, linfócitos típicos 570/L, plaquetas 467.000/L; TGO 20 U/L; TGP 24 U/L; LDH 599 U/L; HBsAg não reagente; antiHCV não reagente; antiHIV não

reagente. Nas tomografias, achados de volumosa lesão expansiva envolvendo glândula adrenal direita, cava inferior e veia renal direita, entendendo-se anterior e lateralmente a aorta, deslocando estruturas, medindo 15,5x15,2x9,8 cm e lesão semelhante contígua envolvendo tronco celiaco e artéria mesentérica superior, medindo 9,8x6,3x4,4cm, sugerindo aglomerados linfonodais. Paciente foi submetida a biópsia de lesão retroperitoneal direita, com anatomopatológico sugestivo de linfoma não Hodgkin de alto grau. O estudo imunohistoquímico confirmou diagnóstico de linfoma de células B (CD 20+, CD10+, Bcl-6+, c-MYC+ e Ki-67 > 95%) de alto grau, sugerindo Linfoma de Burkitt. Após este diagnóstico, foi opção da paciente e familiares, em conjunto com a equipe médica, a realização de protocolo quimioterápico R-miniCHOP. Logo após o C1, evoluiu com redução da dor e distensão abdominal, porém, apresentou síndrome de lise tumoral, revertida com hidratação e uso de rasburicase. Recebeu alta e não apresentou outras intercorrências nos demais ciclos, administrados em nível ambulatorial. Realizado PETCT pós terceiro ciclo, restando apenas pequena atividade metabólica em lesão de retroperitônio a direita (escore de Lugano 2). Atualmente completou seis ciclos do protocolo quimioterápico, com remissão, mantendo PET CT Lugano 2. **Discussão:** O linfoma de Burkitt (LB) é um raro linfoma maduro de células B de alto grau, responsável por 2% de todos os linfomas não-Hodgkin. O BL é curável para muitos pacientes com imunoterapia intensiva multiagente. A eficácia das terapias intensivas para LB é bem conhecida, porém contrabalançada pela potencial morbimortalidade relacionada ao tratamento. A mortalidade relacionada às terapias tem associação significativa com o aumento da idade, menor sobrevida livre de doença e sobrevida global. Por outro lado, em idosos, a menor sobrevida se relaciona também a uma tendência na prescrição de tratamentos menos intensos e uma menor indicação dos tratamentos padrão devido à presença de doenças concomitantes. Há poucos dados sobre o tratamento de pessoas com mais de 60 anos, de modo que não há uma visão consistente sobre a abordagem terapêutica neste grupo selecionado de pacientes. As recomendações preconizam o tratamento com RCHOP, ou alguma modificação do referido regime, como realizado na paciente em questão. **Conclusão:** Esta apresentou ótima resposta inicial e ao final de tratamento, com boa tolerância ao regime adotado, seguindo em acompanhamento.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.699>

LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS B ALK+ E INFECÇÃO CONCOMITANTE POR PARACOCCIDIOIDOMICOSE

RA Assis^a, RIN Rocha^a, MS Moura^b,
PSR Araújo^a

^a Hospital de Câncer de Pernambuco (HCP), Recife,
PE, Brasil

^b Fundação de Hematologia e Hemoterapia de
Pernambuco (HEMOPE), Recife, PE, Brasil

Objetivo: Relatar o caso de paciente recém diagnosticado com Linfoma Difuso de Células B ALK+ (LDCB ALK+). **Métodos:** As

informações foram obtidas por meio de revisão do prontuário e revisão da literatura. **Resultados:** Masculino, 35 anos, com esquizofrenia, etilista crônico e com déficit de acuidade visual e perda de visão a esquerda pós trauma, condições sociais e higiênicas precárias, com relato de lesão exofítica em meato nasal associado a adenomegalias cervicais, cujo AP de linfonodo, descrevia proliferação de células grandes com nucléolo evidente e aspecto plasmablastico, formando agregados descoesos, e IMQ demonstrava positividade para os marcadores: CD10; CD138; CD79a; Lambda, MUM1 e ALK com KI67 de 80% e negatividade para CD3; CD20;CD30; BCL2; BCL6 e EBV. AP de lesão de meato nasal, demonstrava material amorfo acelular em lâmina própria que se assemelha a hifas fúngicas e processo inflamatório crônico. Estadiamento de Ann Arbor (por TC) – EC: IIA, porém biópsia de medula óssea ainda em análise. Iniciou tratamento de provável paracoccidioidomicose nasal com SMX/TMP 800/160 de 8/8hs e com 30 dias de tratamento, houve melhora importante dos sintomas de obstrução nasal com redução da lesão do meato nasal. Iniciado terapia com protocolo CHOP estando após C1 e em paralelo mantido tratamento com itraconazol 200 mg/dia. **Discussão:** LDCB ALK+ é uma variante rara e perfazendo menos de 1% de todos dos subtipos de LNH difusos B. Foi descrita em 1997, sendo reconhecido como entidade distinta pela WHO em 2017. Possui aspecto morfológico imunoblástico ou plasmablastico e um imunofenótipo típico com CD138, EMA e expressão de imunoglobulina, além do rearranjo típico ALK. O comportamento clínico é agressivo, tendo predileção pelo sexo masculino (5:1) e frequente acometimento extranodal, como língua, nasofaringe, estômago, fígado, ossos, partes moles e até 1/4 dos casos demonstram infiltração medular. Tem pouca resposta aos esquemas convencionais CHOP like e nos casos refratários, relatos de casos têm demonstrado resposta ao inibidor de ALK, crizotinib, entretanto o fator realmente que está associado a melhor sobrevida, são os diagnósticos em fase precoce e doença localizada. A **paracoccidioidomicose (PCM)** é a principal micose sistêmica no Brasil e representa uma das dez principais causas de morte por doenças infecciosas e parasitárias, crônicas e recorrentes, no país, sendo mais um agravante e desafio ao manejo terapêutico do caso. **Conclusão:** Devido a raridade dos casos, é fundamental uma alta suspensão do patologista devido ao aspecto morfológico que se confunde com neoplasias plasmocitárias, epiteliais e sarcoma mielóide, bem como a adição do marcador ALK, que não é rotineiramente realizado. O correto diagnóstico e o melhor conhecimento deste subtipo raro de linfoma, permitirá melhores e mais específicos tratamentos no futuro.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.700>

LINFOMA NÃO HODGKIN DE CÉLULAS T/NK INTESTINAL: RELATO DE CASO

JR Assis^a, AFC Vecina^a, MA Gonçalves^b,
DR Spada^a, JA Rena^a, GMM Pascoal^a,
BN Nascimento^a, MG Cliquet^a

^a Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde,
Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-
SP), São Paulo, SP, Brasil

^b Conjunto Hospitalar de Sorocaba (SES/SECONCI),
Sorocaba, SP, Brasil

Introdução: O Linfoma extranodal de células T/NK é uma doença rara, de caráter agressivo, conferindo alta letalidade à doença. Faz parte de um grupo heterogêneo de neoplasias linfoides, e representa menos de 15% dos Linfomas Não-Hodgkin do adulto. Cerca de 80% dos casos ocorre em nasofaringe e 20% em outros sítios extranasais, principalmente cutâneo. Acomete mais homens (3:1) na quinta década de vida e a infecção pelo vírus Epstein-Barr está implicada diretamente nas alterações clonais. **Objetivos:** Este relato tem o objetivo de contribuir com um melhor entendimento dessa doença rara. **Metodologia:** Levantamento de dados em prontuário e revisão de literatura. **Relato de caso:** Paciente feminina, 52 anos, apresenta história de 3 meses com dor abdominal em hipocôndrio direito, febre e sudorese noturna. Paciente referiu ter sido avaliada em Pronto Atendimento, onde realizou USG de abdômen que mostrou imagem nodular hipoeoica de 7,5 x 4,8 x 8,0cm sendo encaminhada para investigação. Durante internação, foi submetida a tomografia de abdômen, que mostrou volumosa lesão expansiva de provável etiologia neoplásica no mesentério, em região de flanco esquerdo, sendo optado por cirurgia para ressecção de alça de intestino delgado e linfonodos locais, com realização de biópsia. Resultado de imunohistoquímica mostrou se tratar de LNH de células T/NK intestinal, com CD2, CD3 e CD56 positivos e ALK1 negativo. Realizada biópsia de medula óssea (sem infiltração. Neoplásica) sendo considerado estadio IIeB. Optado por quimioterapia com protocolo DeVIC (Dexametasona, Etoposídeo, Ifosfamida e Carboplatina), concomitante à radioterapia. No momento paciente encontra-se assintomática, no terceiro ciclo de quimioterapia e aguarda início de radioterapia. **Discussão:** O Linfoma extranodal de células T/NK tem comportamento clínico agressivo e acomete tipicamente a região nasal e paranasal, mas também pode acometer os pulmões, trato gastrointestinal, testículos, rins, pâncreas, sistema nervoso central e pele. No exame histopatológico, apresenta infiltrado celular misto com linfócitos atípicos, plasmócitos, eosinófilos e histiócitos, além de angiocentricidade e angiodestruição. A imuno-histoquímica apresenta positividade para CD45Ro, CD3, CD7 e CD56 com índice de proliferação elevado. A elevada capacidade destrutiva do tumor é responsável pela alta mortalidade da doença, que pode ainda ser agravada pela síndrome hemofagocítica, condição hiper inflamatória secundária a linfomas, infecções virais (principalmente por EBV) e doenças autoimunes. Os protocolos de tratamento ainda não estão bem estabelecidos, mas combinações de radioterapia e quimioterapia são utilizados de rotina e o transplante de medula óssea tem sido estudado. O prognóstico é sombrio devido ao curso rápido e agressivo, com grande falha de resposta aos esquemas de quimioterapia. Apresenta sobrevida média de 12,5 meses, com sobrevida em 5 anos de 20 a 65%. **Conclusão:** O diagnóstico de Linfoma de células T/NK é desafiador devido à sua raridade, heterogeneidade morfológica e imunofenótipo complexo, além de possuir um prognóstico sombrio, sendo necessários novos estudos para melhorar as respostas de tratamento e expectativa de vida dos pacientes.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.701>

EPIDEMIOLOGY, CLINICAL FEATURES AND OUTCOMES OF PERIPHERAL T-CELL LYMPHOMA IN LATIN AMERICA

T Fischer ^{a,b}, H Idrobo ^c, A Pavlovsky ^d,
D Castro ^e, B Beltran ^e, DJ Enriquez ^f,
JF Vasquez ^f, C Roche ^g, D Artiles ^g, F Valvert ^h,
LM Villela ⁱ, J Pereira ^j, C Oliver ^k, JV Tavares ^l,
SAB Brasil ^a, KZ Cecyn ^m, N Castro ⁿ,
RLR Baptista ^o, SS Medina ^p, DMM Borducchi ^q,
M Bellesso ^r, DLC Farias ^s, YB Gonzaga ^t,
F Warley ^u, L Fiad ^u, L Korin ^v, PH Pereyra ^w,
C Pena ^x, MA Torres ^y, CV Mahuad ^z,
AV Glasenapp ^{aa}, AR Quiroz ^{ab}, R Gazitua ^{ac},
CA Samane-Figari ^{ad}, L Sardu ^{ae}, JP Arriola ^{af},
S Isnardi ^{ag}, JL Maradei ^{ah}, RH Gabus ^{ai},
AI Enrico ^{aj}, LA Guanchiale ^{ak}, FN Arangueren ^{al},
JIG Altuve ^{am}, A Cerutti ^{an}, R Penalva ^{ao},
JIG Trucco ^{ap}, F Pessolani ^{aq}, V Gilli ^{ar}, J Diaz ^{as},
ME Martinez ^{at}, G Jarchum ^{au}, GC Perinotto ^{av},
T Barraza ^{aw}, S Ciarlo ^{ax}, C Rojas ^{ay},
ROR Jiménez ^{az}, CA Souza ^p, ECM Miranda ^p,
M Federico ^{aaa}, B Valcarcel ^{aab},
CS Chiattonne ^{aac}, LEM Castillo ^{aad}

^a Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa São Paulo (FCMSCSP), São Paulo, Brazil

^b AC Camargo Câncer Center, São Paulo, Brazil

^c Universidad del Valle, Valle del Cauca, Colombia

^d Buenos Aires Fundaleu, Buenos Aires, Argentina

^e Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Peru

^f Instituto Nacional De Enfermedades Neoplasicas, Peru

^g Armando Milan Castro Hospital, Santa Clara, Cuba

^h ICAN, Guatemala City, Guatemala

ⁱ Mexico City, Mexico

^j Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, Brazil

^k British Hospital, Montevideo, Uruguay

^l Hospital Ophir Loyola (HOL), Belém, Brazil

^m Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, Brazil

ⁿ Hospital de Câncer de Barretos, Barretos, Brazil

^o Universidade Estadual do Rio de Janeiro (UERJ) e Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino (IDOR), Rio de Janeiro, Brazil

^p Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, Brazil

^q Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), Santo André, Brazil

^r HemoMed, Instituto de Ensino e Pesquisa (IEP), São Paulo, Brazil

^s A Beneficência Portuguesa de São Paulo (BP), São Paulo, Brazil

^t Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, Brazil

^u Italian Hospital, Argentina

^v CABA- Alexander Fleming Institute, Argentina

^w Hospital Nacional A. Posadas, Argentina

^x Hospital Del Salvador, Santiago, Chile

^y Santa Sofia Clinic, Caracas, Venezuela

^z Hospital Aleman, Buenos Aires, Argentina

^{aa} Hospital Central IPS, Paraguay

^{ab} Arturo Lopez Perez Foundation, Santiago, Chile

^{ac} AUNA, Lima, Peru

^{ad} Hospital de Alta Complejidad Nestor Kirchner El Cruce, Uruguay

^{ae} Hospital Marie Curie y Hospital de Clínicas UBA, Caba, Argentina

^{af} HIGA Encarnacion Ezcurra, Buenos Aires, Argentina

^{ag} Emilio Ferreyra Hospital, Argentina

^{ah} Hospital Maciel, Montevideo, Uruguay

^{ai} Hospital Italiano de La Plata, Argentina

^{aj} Cordoba- Hospital Universitario, Argentina

^{ak} Hematology Institute, Buenos Aires, Argentina

^{al} CEMIC, Argentina

^{am} Rosario Sanatorio Britanico, Buenos Aires, Argentina

^{an} Instituto Roffo, Caba, Argentina

^{ao} Austral University Hospital, Buenos Aires, Argentina

^{ap} Iturraspe Hospital, Argentina

^{aq} Hospital San Martín, Argentina

^{ar} German Clinic, Santiago, Chile

^{as} Jose San Martin Hospital, Caba, Argentina

^{at} Sanatorio Allende, Cordoba, Argentina

^{au} Justo Jose de Urquiza Hospital, Entre Rios, Argentina

^{av} Angel c Padilla Hospital, Argentina

^{aw} HECA Rosario, Argentina

^{ax} Dr Gustavo Fricke Hospital Vina Del Mar, Chile

^{ay} Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Amejeiras, La Habana, Cuba

^{az} University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy

^{aaa} The George Washington University, Washington, United States

^{aab} Hospital Samaritano, São Paulo, Brazil

^{aac} Department of Lymphoma and Myeloma, University of Texas MD Anderson cancer Center, Houston, United States

^{aad} Department of Lymphoma and Myeloma, Division of Cancer Medicine, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, United States

Objective: To assess the distribution of Peripheral T-cell lymphomas (PTCL) across Latin America (LATAM) countries and report treatment outcomes. **Methods:** Patients aged ≥ 18 years with newly diagnosed PTCL from the retrospective registry of the Grupo de Estudio Latinoamericano de Linfoproliferativos (GELL, n=988, 1975-2023), T-cell Brazil Project (Brazilian TCP, ambispective registry 2015-2023, 593 cases) and the prospective International T cell Project (ITCP, n=529, 2006-2023). Survival data was available from the GELL and Brazilian TCP. Overall survival (OS) was from diagnosis to death from any cause, while progression-free survival (PFS) was diagnosis to relapse, progression, or death from any cause and it was applied Kaplan-Meier

method and Log-rank test. **Discussion:** Previous studies evaluating the distribution of PTCL subtypes across (LATAM) were limited in their representation of most countries in the region, however, now it was conducted an international pooled analysis and 11 countries of LATAM had enrolled. Besides that, a lack of standardized management for several subtypes and the absence of comprehensive lymphoma registries in LATAM suggests exploring real-world treatment patterns and clinical outcomes. **Results:** a total of 2110 pts from 11 LATAM countries were enrolled. Overall, the median age at dx was 54 years (18-95), 59% male, 67% had advanced stage disease and 29% had ECOG >1. The most frequently diagnosed PTCL subtypes was 39% PTCL not otherwise specified (NOS), 18% adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) and 16% extranodal NK/T cell lymphoma (ENKTL). Peru had a higher prevalence of ATL (39%) and ENKTL (43%) was frequently diagnosed in Central America. In contrast, ALK-negative (ALK-) anaplastic large T-cell lymphoma (ALCL) was the second in Brazil (18%), Chile (16%) and Argentina (9%); T-cell NOS was 28% in Chile and 27% in Argentina. First-line chemotherapy (CT) varied across subtypes and 77% received CT. Pts with ENKTL were frequently treated with asparaginase/platinum-based therapy (62%), while CHOP was used for ATL or PTCL NOS (46% for both). CT with CHOEP/EPOCH was used with ALK- ALCL (45%), ALK+ (47%), or AITL (48%). A median follow-up of 33 months, the 3-year OS and PFS were 40% and 30%, respectively. ALK+ ALCL had superior survival, with 77% OS and 73% of PFS. The ENKTL was 48% of OS and 45% PFS. Pts with ATL had the lowest survival rates (23% OS and 16% PFS). The use of asparaginase/platinum or CHOP-based therapy was associated with superior 3-year OS (61% and 52%, respectively; $p=0.011$) and PFS (57% and 49%, respectively; $p=0.017$) among pts with ENKTL. For ATL, the use of CHOEP/EPOCH was associated with improved 3-year OS (21%, $p=0.009$) and PFS (15%, $p=0.024$). **Conclusion:** To our knowledge, this is the largest pooled cohort of PTCL subtypes across LATAM. Our findings suggest a distinct distribution of PTCL subtypes, with a higher prevalence of ATL and ENKTL compared to the epidemiological patterns in Western countries. The relatively high percentage of PTCL-NOS suggests difficulties in providing specific lymphoma diagnoses in the region. The low survival rates for some subtypes indicate the need to develop novel therapies to improve patient outcomes. A larger prospective assessment of PTCL epidemiology and treatment outcomes is being planned to expand the ascertainment of cases, improve pathological classification of the different PTCL subtypes, and validate our results in the LATAM region.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.702>

MIELOMA MÚLTIPLO ANAPLÁSICO: A IMPORTÂNCIA DA MORFOLOGIA NA ERA DA HEMATOLOGIA MOLECULAR

CM Barbosa-Junior^a, VH Natal^{a,b},
MD Costa^{a,b}, LS Gonçalves^{a,b}, JBD Santos^{a,b},
NVN Carvalho^{a,b}, FPP Sacre^{a,b}, CL Flores^{a,b},
MCP Maioli^{a,b}, MC Ramos^a

^a Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE),
Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio
de Janeiro, RJ, Brasil

^b Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ),
Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: O mieloma múltiplo anaplásico (MMA) é uma entidade rara, com apresentação clínica agressiva e prognóstico adverso. O Mieloma Múltiplo (MM) pode apresentar a forma anaplásica desde o seu diagnóstico, ou se transformar durante seu curso. A suspeita diagnóstica se dá principalmente a partir da morfologia celular, tendo poucos casos descritos na literatura, o que dificulta seu entendimento e estudo, entretanto apresenta desfechos desfavoráveis à luz dos tratamentos atuais. **Objetivo:** Descrever um caso de mieloma múltiplo anaplásico acompanhado no Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE). **Métodos:** Dados foram coletados de prontuário físico e eletrônico no HUPE. **Descrição do caso:** Paciente masculino, 62 anos, com primo diagnóstico de Mieloma Múltiplo IgA/Kappa em 2019, obtendo remissão parcial após 6 ciclos de CTD (Ciclofosfamida, Talidomida e Dexametasona) e consolidação com transplante autólogo de medula óssea (TAMO). Apresentou recaída em outubro de 2020, quando o mielograma demonstrava 12% de plasmocitose medular de morfologia habitual. Realizado resgate com 6 ciclos de VCD (Bortezomib, Ciclofosfamida e Dexametasona), obtendo resposta parcial. Permaneceu com doença estável até setembro de 2022, quando voltou a apresentar progressão de doença com anemia, hipercalcemia, lesões líticas difusas e aumento de proteína M. Foi iniciado protocolo VTD-PACE (adição de Platina, Ciclofosfamida, Doxorubicina e Etoposídeo), entretanto, o paciente desenvolveu cardiotoxicidade associada ao tratamento sendo continuado o tratamento com 4 ciclos de VRD (Bortezomib, Lenalidomia e Dexametasona) sem sucesso. O paciente evoluiu com progressão da doença, com piora da anemia e trombocitopenia, sintomas constitucionais, aumento de LDH (>3000 U/dL) e hipercalcemia sintomática. Novo mielograma com infiltração maciça de células plasmáticas de morfologia pleomórfica e anaplásica, de citoplasma basofílico, multinucleadas, com cromatina frouxa e presença de nucléolos evidentes. Imunofenotipagem confirmava células mielomatosas, com marcação positiva para CD138, CD38 e CD56, e negativa para CD117, CD19 e CD45. Sangue periférico sem presença de plasmócitos circulantes. Citogenética com hiperplóidia em 70% das metáfises analisadas. Optado por iniciar quimioterapia paliativa com ciclofosfamida oral e dexametasona e o paciente evoluiu a óbito. **Discussão:** O caso demonstra que, embora a forma anaplásica seja rara, ela deve ser considerada no diagnóstico diferencial e investigada, especialmente em pacientes com suspeita clínica de mieloma múltiplo com acometimento extramedular, citopenias e elevada carga tumoral com marcadores de turnover celular elevados. A variante anaplásica como apresentação primária ou progressão de doença está associada a um curso clínico agressivo, morfologia atípica, citogenética adversa, resistência à quimioterapia e baixa sobrevida em curto prazo. Algumas séries de casos escassas sugerem que a quimioterapia de indução agressiva, combinada com novos agentes, seguida de consolidação com TAMO deva ser considerada nesses pacientes. **Conclusão:** Este caso enfatiza o papel crucial da avaliação do mielograma de forma pormenorizada para o diagnóstico de neoplasias hematológicas, de modo a ajudar na inferência prognóstica e,

eventualmente, auxiliar na decisão terapêutica para o paciente nesse contexto.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.703>

LINFOMA DE CÉLULAS DO MANTO COM INFILTRAÇÃO DE SISTEMA NERVOSO CENTRAL: RELATO DE SÉRIE DE CASOS DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO NO RIO DE JANEIRO

CMB Junior, MD Costa, LS Gonçalves,
JBD Santos, CLF Oliveira, FPP Sacre,
NVN Carvalho, VH Glasser, GAB Bretas

Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE),
Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio
de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: O linfoma de células do manto (LCM) é uma neoplasia de células B maduras, que representa 5-10% de todos os linfomas não Hodgkin. Apesar de um subgrupo de pacientes ter um curso indolente, geralmente sua apresentação é agressiva. Enquanto envolvimento extranodal é relativamente comum em locais específicos como medula óssea e trato gastrointestinal, o envolvimento do sistema nervoso central (SNC) é raro (<5%), com prognóstico habitualmente desanimador. **Objetivo:** Relatar 2 casos de LCM com envolvimento do SNC acompanhados no Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE) com desfechos diferentes. **Métodos:** Dados foram coletados de prontuário físico e eletrônico no HUPE. Caso 01: Paciente feminina, 54 anos, com massa bulky cervical, de crescimento rápido nos últimos 3 meses, associada a perda ponderal de 20 Kg. Biópsia de linfonodo confirmou diagnóstico de LCM (ciclina D1+), variante pleomórfica, estágio IIBX. Fez 3 ciclos de R-DHAP (Rituximab, Dexametasona, Cisplatina e Citarabina) + 3 ciclos de R-CHOP (Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina e Prednisona), com redução total de linfonodo cervical. Aguardava realização de PET e transplante autólogo de medula óssea para consolidação, quando interna por síndrome neurológica aguda. Ressonância magnética de crânio demonstrou lesão em ângulo ponto-cerebelar de 2 cm. Análise de líquido sem infiltração neoplásica. Biópsia por neurocirurgia confirmou linfoma B de mesma característica do diagnóstico. Optado por iniciar Ibrutinib 560 mg/dia. Paciente segue acompanhamento ambulatorial, com melhora de sintomas neurológicos. Caso 02: R.S.d.V, 72 anos, masculino, com dispneia há 10 meses, associada a sudorese noturna e perda ponderal de 40 kg. Imagens demonstraram linfonodomegalia generalizada, com derrame pleural bilateral e hepatoesplenomegalia. Tomografia de crânio realizada por outros motivos demonstrou massa em lobo frontal, confirmada com ressonância magnética de crânio. Biópsia de linfonodo periférico com marcação compatível com LCM (CD20+; CD5+ fraco; ciclina D1+). Imunofenotipagem de sangue periférico, líquido pleural e líquido com marcação similar. Haja vista performance status não permissivo para biópsia por neurocirurgia, optado por

iniciar tratamento com R-DHAP associado a terapia intratecal. Paciente evolui com melhora de derrame pleural, redução de linfonodos e com negativação de líquido, porém desenvolveu sepse por bactéria gram negativa MDR durante período de neutropenia, evoluindo ao óbito. **Discussão:** O LCM com envolvimento de SNC é uma entidade rara que está associada a mau prognóstico e a características de agressividade, como variantes blastóide e pleomórfica, LDH aumentado, alto índice mitótico (Ki67 >30%), MIPI score elevado. A apresentação em SNC é mais comum em casos recaídos, quando o envolvimento leptomeníngeo é mais comum que o parenquimatoso isolado. Alguns estudos têm demonstrado superioridade no uso de inibidores de Bruton Kinase sobre a quimioterapia (QT) convencional em casos recaídos, mas as opções terapêuticas continuam tendo desfechos desfavoráveis, sobretudo com altas taxas de toxicidade relacionada a esquemas intensivos de QT. **Conclusão:** a opção de uma terapia oral com posologia e perfil de efeitos adversos mais confortáveis que a terapia padrão mostra-se promissora, com boa resposta até o momento em uma das pacientes relatadas. Entretanto, o LCM com infiltração de SNC continua sendo uma entidade com altas taxas de mortalidade precoce.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.704>

RELATO DE CASO: LINFOMA DE CÉLULAS T ANGIOIMUNOBLÁSTICO COM RECIDIVA EM SISTEMA NERVOSO CENTRAL

EAS Rizzo, LR Miranda, AMC Junior

Universidade de Taubaté (UNITAU), Taubaté, SP,
Brasil

Introdução: Linfoma de células T Angioimunoblástico é um subtipo raro de Linfoma de células T periféricas (PTCL). Apresenta incidência baixa, com predileção pelo sexo masculino e com incidência média de 59 a 65 anos. A maioria dos pacientes se encontram em estágio avançado da doença, frequentemente apresentam sintomas B e aumento generalizado dos linfonodos. Os acometimentos extranodais compreendem a medula óssea, com maior expressão, fígado, pele e pulmão. A neoplasia de células T é positiva para CD2, CD3, CD4, CD10, CXCL-13, PD1 e também BCL-6. O diagnóstico padrão-ouro é a biópsia linfonodal excisional. Tratamentos incluem esteroides, quimioterapia citotóxica e imunomoduladores, porém sem resultados satisfatórios de longos períodos de remissão da doença. **Método:** Revisão de prontuário de paciente atendido no serviço de Oncohematologia do Hospital Regional do Vale do Paraíba. **Relato de caso:** CZBG, sexo feminino, 40 anos, procurou primeiro atendimento em dezembro de 2015 por febre, sudorese noturna, prurido e emagrecimento há 3 meses, com agravamento progressivo e aparecimento de linfonodomegalias cervicais e axilares, além de dispneia e anasarca. Ao exame físico apresentava conglomerado linfonodal de níveis I e II à esquerda, de consistência endurecida, e linfonodos de até 1,5cm nos demais níveis à esquerda e axilares menores que 1cm. O PET/CT revelou

aumento da atividade metabólica em linfonodos axilares esquerdos e abdominais de provável natureza neoplásica. Foi realizada biópsia de linfonodo axilar esquerdo, cuja avaliação anatomopatológica inicial sugeriu Linfoma de Hodgkin, porém com estudo imuno-histoquímica foi constatado Linfoma não Hodgking T angioimunoblástico. A paciente foi estadeada como IV B, sendo iniciado tratamento quimioterápico com esquema CHOP associado a etoposide, com PET/CT negativo após seis ciclos. Após primeira remissão, enquanto aguardava transplante de medula óssea autólogo, iniciou quadro de tontura, otalgia, confusão mental, parestesia e perda de força à esquerda, cervicalgia intensa, com náuseas e vômitos e um episódio de síncope, sendo internada com suspeita de meningite. Realizada ressonância magnética de crânio com laudo que sugeria possibilidade de inflamação, infecção, doença desmielinizante, metabólica ou linfoma. Avaliação do liquor apresentou hipoglicorraquia, hiperproteínorraquia, leucorraquia com predomínio de monomorfonucleares e imunofenotipagem que revelou 47,1% de células que expressavam: CD2 parcial, CD3 de superfície e intracitoplasmático, CD38 forte expressão, CD45 moderada expressão, correspondendo a células T anômalas. Foi confirmada hipótese de infiltração de SNC por Linfoma T Angioimunoblástico e iniciada quimioterapia com esquema HiperCVAD, seguido de transplante de medula óssea após líquido negativo, e radioterapia craniana. Após tratamento paciente apresentou remissão de doença e permanece assintomática. **Conclusão:** O Linfoma T Angioimunoblástico é um tumor raro e agressivo e a infiltração do sistema nervoso central com doença líquórica não é comum, assim como seu tratamento não é bem definido. No caso descrito foi possível confirmar o diagnóstico e realizar tratamento com resposta satisfatória.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.705>

EPIDEMIOLOGIA DO LINFOMA DA CÉLULA DO MANTO NO BRASIL – ANÁLISE DO BANCO DE DADOS DO GRUPO BRASILEIRO DE LINFOMA DA CÉLULA DO MANTO

VV Santos^a, LG Figorelle^a, PS Marimon^a,
LG Brito^a, VS Siqueira^b, RLR Baptista^c,
FD Xavier^d, S Brasil^e, TC Siqueira^f, R Schaffel^a

^a Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^b Hospital Ophir Loyola (HOL), Belém, PA, Brasil

^c Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^d Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil

^e Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (ISCMSp), São Paulo, SP, Brasil

^f Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ, Brasil

Introdução: O linfoma da célula do manto (LCM) é um subtipo raro de linfoma não-Hodgkin B. A avaliação epidemiológica do LCM é prejudicada por não haver um CID 10 específico e pela

heterogeneidade clínica. Uma das formas de se reconhecer este linfoma é basear o diagnóstico em casos positivos para Ciclina D1. No ano passado, reportamos dados de fatores prognósticos e sobrevida global em uma amostra de menos de 100 pacientes com LCM (Oliveira e cols. Hemo 2022). Este ano, atingimos 200 pacientes no nosso banco de dados e optamos por trazer uma avaliação epidemiológica do LCM de 13 centros brasileiros. **Objetivo:** Descrever a epidemiologia básica dos pacientes brasileiros com LCM em 13 centros brasileiros. **Materiais e métodos:** O registro de LCM é um projeto desenhado para o Rio de Janeiro, que se expandiu para abrigar centros de outros estados. Os critérios de inclusão são o diagnóstico de LCM entre 2010 e 2022. Critérios amplos permitem uma melhor análise da epidemiologia da doença. Participam 2 alunas de iniciação científica e 1 aluna de MD, PHD. Parte dos dados será dividida com um doutorando de patologia. A coleta de dados local é feita pelas alunas de Iniciação Científica. No caso de fora do RJ, cada investigador é responsável pela inclusão do máximo de dados possível. Os dados são incluídos em um banco de dados REDCap (J Biomed Inform. 2009;42:377-81). **Resultados:** 203 pacientes foram incluídos até 26/07/2023 sendo 144 do sexo masculino (71%). A idade mediana do diagnóstico foi 65 anos (24-97). A maioria dos pacientes foi medicada na rede pública (71%). Anemia, caracterizada por hemoglobina < 12 g/dL estava presente em 86 pacientes (54%, n = 161) e leucocitose em 68 pacientes (42%, n = 161). A contagem de linfócitos estava elevada (> 4000/mm³) em 60 pacientes (n = 151). A desidrogenase láctica estava aumentada em 62 pacientes (n = 129). O Status de Performance pelo escore ECOG era bom (0-1) em 134 pacientes (n = 155). Entre os fatores prognósticos, o escore de MIPI simplificado foi obtido em 126 pacientes sendo de risco baixo em 29 (23%), risco intermediário em 38 (30%) e risco alto em 59 pacientes (47%). O índice proliferativo por imunoistoquímica para Ki-67 foi obtido em 121 pacientes e o valor mediano foi de 30% (5%-95%). Em 59 pacientes, o valor atribuído ao Ki-67 variou de 20% a 40%, incluindo valor exato de 30% em 20 casos. Ki-67 ≥ 50% foi identificado em 36 casos sendo igual a 50% em 7 casos. O tratamento inicial consistiu de citarabina em altas doses em 111 pacientes (55%, n = 182). Rituximabe fez parte do tratamento inicial em 86 casos (49%, n = 174). 55 pacientes foram submetidos a um transplante autólogo de células-tronco periféricas (32%, n = 174). Na análise de pacientes mais jovens (<70 anos), citarabina em altas doses foi feita em 75% dos casos mas apenas 38% fizeram o transplante autólogo. **Conclusão:** Esta é a mais completa análise do panorama do LCM no Brasil. Este estudo de mundo real reflete a dificuldade na obtenção do Ki-67 e de dados para cálculo do MIPI com LDH de referência. Parece haver maior frequência de MIPI de risco alto. A dificuldade de estimativa do Ki-67 com valor de corte de 30%, pode estar refletida na quantidade de casos com valores entre 20% e 40%. Poucos pacientes elegíveis realizam o transplante autólogo. Atualizaremos os dados para o Hemo 2023 na tentativa de justificar os achados.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.706>

“ATTRITION RATE” EM PACIENTES COM LINFOMA DA CÉLULA DO MANTO COM DOENÇA RECAÍDA/REFRATÁRIA – UMA ANÁLISE DO GRUPO BRASILEIRO DE LINFOMA DA CÉLULA DO MANTO

LG Figorelle^a, K Carneiro^a, RC Samico^b,
CB Milito^a, R Dalfeor^c, CAR Silva^d, BS Sabioni^a,
M Guaraná^e, VV Santos^a, R Schaffel^a

^a Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^b Hospital do Câncer de Muriaé, Muriaé, MG, Brasil

^c Centro de tratamento Oncológico (CENTRON), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^d Hospital 9 de Julho, São Paulo, SP, Brasil

^e Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: “Attrition rate” é um termo de difícil tradução, utilizado para determinar a taxa de pacientes que não recebem tratamento com linhas subsequentes apesar de terem linfoma ativo. Esta taxa é de extrema utilidade em doenças incuráveis e com alta taxa de mortalidade como o linfoma da célula do manto (LCM). Em pesquisa recente, foi demonstrado que 24% dos pacientes nunca recebem uma segunda linha de tratamento (Husain e cols. Value in Health 2022; 25, supplement: S588) e os autores sugerem a necessidade de tratamentos mais efetivos nas linhas mais precoces para mitigar a perda de pacientes para linhas subsequentes.⁵⁸⁸²⁰²² **Objetivo:** Analisar a taxa de pacientes com LCM com doença ativa que não receberam linhas subsequentes de tratamento (Attrition Rate). **Material e métodos:** Análise do banco de dados do Estudo Brasileiro de Linfoma da Célula do Manto (REDCap, J Biomed Inform. 2009;42:377-81) onde estão incluídos 203 pacientes com diagnóstico de LCM entre 2010 e 2022. Para este trabalho, a análise foi fechada em 26/07/2023. Os pacientes foram incluídos de 13 centros de 7 cidades brasileiras sendo 7 públicos, 5 privados e 1 público-privado. Foram selecionados 201 pacientes que iniciaram algum tipo de tratamento. Em cada linha de tratamento, os pacientes com linfoma ativo foram selecionados e os desfechos “tratamento vs não-tratamento” e “vivo vs morto” foram analisados. **Resultados:** 201 pacientes iniciaram um tratamento de primeira linha. 140 pacientes permaneceram com linfoma ativo mas apenas 97 iniciaram um tratamento de segunda linha (Attrition rate 31%). 64 pacientes permaneceram com registro de LCM ativo em segunda linha e 37 foram submetidos a uma terceira linha (attrition rate 42%). Na última data de seguimento, 89 pacientes tinham LCM ativo documentado e 49 foram a óbito (55%). Apenas 4 pacientes foram a óbito em remissão completa do LCM. Em outros 11 pacientes que foram a óbito, LCM ativo não pôde ser comprovado. O Status de doença na última visita ou óbito só pode ser conclusivo em 146 pacientes. **Conclusão:** Um considerável número de pacientes com LCM não recebe tratamentos subsequentes a despeito de permanecerem com doença ativa. A maioria destes pacientes faleceram. As causas para este problema não estão claras. Duas possibilidades podem ser um curto tempo de seguimento dos pacientes ou, ainda, o excesso de pacientes cuja presença de linfomas não foi determinada.

Para a apresentação no Congresso, analisaremos estes fatores bem como a variação da “attrition rate” entre pacientes da rede pública e privada bem como de acordo com o tratamento na primeira linha.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.707>

LINFOMA DE BURKITT E A BUSCA POR UMA NOVA TERAPIA: PACIENTES RECIDIVADOS E/OU REFRATÁRIOS

AS Rodrigues, PAF Oliveira

Centro Universitário São Camilo (CUSC), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: O Linfoma de Burkitt (LB) é caracterizado como um linfoma Não Hodgkin de células B maduras, considerado altamente agressivo, pela intensa divisão das células cancerígenas. É geneticamente definido pela translocação e desregulação do gene c-Myc no cromossomo 8 e conhecido por apresentar três importantes variantes clínicas, endêmica, esporádica e associada a imunodeficiência. Para o tratamento oncológico, são utilizados métodos convencionais, como uso de anticorpo monoclonal, quimioterapia combinada e cirurgia, mas muitos pacientes apresentam quadros de recidiva e/ou refratariedade, devido ao envolvimento da Medula Óssea (MO) ou do Sistema Nervoso Central (SNC), sendo necessária uma terapia alternativa. Assim, a imunoterapia com células CAR-T é uma opção promissora, uma vez que apresentou ótimos resultados em pacientes com linfomas agressivos, como, a redução de complicações clínicas, melhora na qualidade de vida, entre outros. **Objetivo:** Realizar um levantamento bibliográfico sobre o Linfoma de Burkitt, com o intuito de buscar uma nova terapia para pacientes que apresentam quadros de recidiva e/ou refratariedade aos tratamentos convencionais. **Metodologia:** Levantamento bibliográfico, a partir de artigos publicados em português e inglês, encontrados nas bases de dados Pubmed, Scielo e UpToDate. **Resultados:** Diante das variantes clínicas no LB, na forma esporádica, são encontrados pacientes com complicações recorrentes e resistentes ao tratamento, onde podem apresentar acometimento da MO em 30% dos casos e do SNC em 15%, assim como em casos relacionados a imunodeficiência. Na forma endêmica, em menos de 10% ocorre envolvimento da MO. Faz-se necessário explorar uma terapia inovadora, com o objetivo de proporcionar respostas efetivas e duradouras aos pacientes. Pensando nisso, nos Estados Unidos foi realizado um estudo, CHP959, com 62 pacientes diagnosticados com leucemias ou linfomas de células B recidivado e/ou refratário. Todos receberam infusão com células CART-19; 25,8% obtiveram remissão completa, enquanto 61,3% apresentaram remissão parcial, com recuperação dos parâmetros hematológicos. No estudo UPCC, 39 participantes receberam infusão de células CART-19, e 61,5% alcançaram resposta completa. Portanto, apesar de poucos estudos concluídos e muitos ainda em andamento, vale a pena compreender o quanto essa nova terapia tem apresentado resultados significantes. **Discussão:** Atualmente, a imunoterapia com células CAR-T é um dos tratamentos mais avançados para as neoplasias. Aprovada pela

Food and Drug Administration (FDA), possui intervenção única e remissões perduráveis devido a capacidade de eliminar células neoplásicas de forma eficiente. Em contrapartida, traz efeitos colaterais como a síndrome de liberação de citocinas, morte de células B em quantidade, e outros. Diante disso, esses efeitos ainda estão em estudo para maior segurança e conforto ao paciente. **Conclusão:** Ainda que os efeitos colaterais sejam desagradáveis, a imunoterapia com células CAR-T tem se demonstrado eficaz em algumas neoplasias hematológicas linfoides, apresentando melhora nos sinais e sintomas. Para o LB, apesar da terapia ainda ser nova e pouco explorada, os resultados até então obtidos mostram seu potencial sucesso e eficácia em um futuro próximo para esses pacientes.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.708>

EPIDEMIOLOGIA DO LINFOMA DO MANTO EM UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA NA AMAZÔNIA

VS Siqueira, AVSVD Berg

Hospital Ophir Loyola (HOL), Belém, PA, Brasil

Introdução: O linfoma de células do Manto é um linfoma não Hodgkin (LNH) de células B maduras raro e agressivo com taxas de sobrevida a longo prazo historicamente baixas. O entendimento de sua fisiopatologia e fatores de riscos envolvidos na sua etiologia são valiosos para o desenvolvimento de alternativas terapêuticas. O estabelecimento de um perfil epidemiológico permite identificar a parcela população mais acometida e susceptível a doença e fornece subsídios para maiores esclarecimentos em relação a etiopatogenia. **Objetivo:** Traçar o perfil epidemiológico dos pacientes diagnosticados com Linfoma de Células do Manto atendidos em um hospital oncológico de referência. **Metodologia:** Foi realizado um estudo observacional, descritivo com delineamento transversal, com análise de prontuários hospitalares. **Resultados e discussão:** A maioria dos pacientes era do sexo masculino, provavelmente, devido diferenças no sistema hematopoietico em relação a maior expressão de receptores andrógenos nos leucócitos e macrófagos de homens. A faixa etária mais comum foi entre os 60 e 69 anos, a idade avançada se configura como fator de risco para o desenvolvimento da maioria dos cânceres. O estadiamento IV de Ann Arbor perfaz a maioria da amostra, reflexo da gravidade da doença e do diagnóstico tardio. Houve um predomínio de pacientes com sintomas B, o que corrobora com o fato da doença ser resultado de uma expansão clonal de células B e esses sintomas serem mais comuns em indivíduos com idade mais avançada, compatível com a faixa etária predominante. Em termos laboratoriais, os pacientes foram marcados pela presença de elevação de desidrogenase láctica e de leucometria. Não foi identificada correlação entre idade, desidrogenase láctica e leucometria com a mortalidade, em contrapartida, houve uma correlação positiva com o estadiamento. Todos os indivíduos apresentaram estratificação MIPI de alto risco, com score ≥ 6.2 , compatível com os desfechos negativos dos pacientes analisados no estudo, o que pode ter sido em decorrência da identificação de estágios mais avançados da

doença na amostra, que se correlacionam com maior número de anormalidades genéticas somáticas como TP53 e cariótipo complexo. Todas as terapias de primeira linha foram baseadas em quimioterapia associada ao anticorpo monoclonal anti-CD20 – Rituximabe, uma vez que pelo estudo ter sido realizado em uma instituição pública, o acesso a novas terapias não foi possível, tais fatos são motivos de debate para os pacientes analisados, uma vez que todos eram de alto risco e sabe-se que nesse cenário a quimioimunoterapia pode se mostrar ineficaz. As terapias de segunda linha utilizadas foram: DHAP e GDP. Metade dos enfermos foram submetidos a uma segunda linha de tratamento. 100% dos pacientes estudados não realizaram o transplante autólogo de medula óssea, o que pode ter influenciado no status dos pacientes em que 60% evoluíram a óbito durante os cinco anos de acompanhamento. **Conclusão:** Estudos que demonstrem e entendam a população mais afetada pela doença, bem como, consigam identificar fatores de riscos associados, que venham a se tornar alvos para desenvolvimento de novas terapias futuras são de fundamental importância. Além disso, estudos futuros são necessários para estabelecer o impacto na sobrevida dos pacientes a partir de modificações na terapêutica aplicada como aumento da exposição ao transplante autólogo ou uso de inibidores covalentes de tirosina quinase de Bruton (BTK).

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.709>

LINFOMA LINFOBLÁSTICO CÉLULAS T GRAU IV COM DOENÇA REFRATÁRIA EM SISTEMA NERVOSO CENTRAL

MFL Pezzi^a, JPF Giacomelli^a, EW Silva^a,
BK Losch^a, AH Schuck^a, TS Hahn^a,
LV Calderan^a, LM Lorenzini^a, KCN Corbellini^b,
A Kittel^b, ACF Segatto^b

^a Universidade de Caxias do Sul (UCS), Caxias do Sul, RS, Brasil

^b Hospital Geral de Caxias do Sul, Caxias do Sul, RS, Brasil

Introdução: O Linfoma Linfoblástico (LBL) é uma neoplasia definida por lesão em massa (mediastinal ou em outro sítio) e menos de 20% de blastos na medula óssea (MO). Conforme sua linhagem celular precursora, é dividido em tipo B ou T. Acomete predominantemente crianças, adolescentes e adultos jovens, sendo 2x mais comum no sexo masculino. O LBL-T compreende 15% dos linfomas linfoblásticos da infância e 25% dos da idade adulta, representando cerca de 2% dos linfomas não-Hodgkin. **Objetivo:** Relatar o caso de linfoma linfoblástico estágio IV com doença refratária em sistema nervoso central (SNC). **Relato de caso:** Paciente masculino, 16 anos, previamente hígido, encaminhado ao hospital terciário em julho/2022 para investigação de linfonodomegalia e emagrecimento com sorologias negativas. Durante a internação foi realizado exame de imagem, evidenciando múltiplos conglomerados linfáticos cervicais bilateral, linfonodomegalias retroperitoneais e Bulky mediastinal. Após realização de biópsia de massa mediastinal e MO, paciente evoluiu com

insuficiência respiratória aguda, sendo necessário intubação orotraqueal e internação em Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Com os achados sugestivos no estudo radiográfico e a gravidade do quadro, foi iniciado protocolo CHOP empírico de urgência. Todavia, devido à grande carga tumoral, paciente apresentou síndrome de lise tumoral com necessidade de terapia dialítica. Em seguida, apresentou melhora clínica, confirmando-se também o diagnóstico de Linfoma Linfoblástico-T estágio IV por acometimento medular. Após alguns meses com esquema CHOEP X, apresentou sepse de foco pulmonar associado à neutropenia febril. Em fevereiro/2023 iniciou com paralisia facial periférica, havendo líquido com células tumorais, compatível com recidiva. Mudou-se para o esquema EPOCH e foi encaminhado ao serviço de transplante de medula óssea (TMO). **Discussão:** A apresentação do LBL se dá através de linfadenopatias supraclaviculares e axilares em 50% e massa mediastinal em 50-75% dos casos. Comumente, essa massa é volumosa, associada a complicações como derrame pleural, síndrome da veia cava superior e obstrução traqueal. Manifestação extranodal é menos frequente e o envolvimento abdominal é raro. Mais de 80% dos pacientes apresentam, ao diagnóstico, doença em estágio III ou IV e quase 50% possuem sintomas B. O tempo de evolução da doença é bastante variável, podendo ocorrer de forma aguda ou insidiosa, tendo, dentre as variáveis que influenciam no prognóstico, o sexo e a idade. Ao longo da doença, 60% dos pacientes passarão a ter acometimento da MO. Ademais, o envolvimento do SNC é frequentemente observado (10% das crianças com LBL-T), especialmente em pacientes com MO positiva. No que tange à sobrevida após recidiva, o prognóstico torna-se bastante reservado, com média de 6,5% em 5 anos. **Conclusão:** A apresentação de sintomas B, linfadenopatias e massa mediastinal é bastante sugestiva de linfoma. Apesar de raro, faz-se fundamental o diagnóstico do subtipo linfoblástico, visto que o acometimento de SNC e complicações mediastinais influenciam diretamente no sucesso terapêutico, especialmente, a recidiva, tendo em vista que acaba tornando o prognóstico bastante desafiador. Assim, é possível constatar que a recidiva é uma causa mais comum de morte do que a própria falha em atingir a remissão completa da doença.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.710>

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE DOENÇA DE CASTLEMAN MULTICÊNTRICA EM PACIENTE VIVENDO COM HIV

VMR Souza, GMC Silva, GG Cunha, VOC Rocha, ACR Marques, MLRO Almeida, LR Soares, LPDS Rocha, OCCG Baiocchi, YV Pinheiro

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

Objetivo: O presente estudo tem por objetivo relatar um caso diagnóstico de Doença de Castleman Multicêntrica (DCM) em paciente vivendo com o vírus da imunodeficiência humana (HIV), com diagnóstico diferencial entre a forma associada ao

Herpesvirus 8 (HHV-8) e a forma idiopática relacionada à síndrome TAFRO. **Relato de caso:** RCS, 73 anos, portador de HIV com diagnóstico há 4 anos, em uso regular de Terapia Antirretroviral (TARV), com último CD4+ de 405 em 2021, e Carga Viral indetectável em 2022. Ao diagnóstico, apresentava quadro de Sarcoma de Kaposi, que na ocasião foi tratado com início da TARV e quimioterapia com Doxorrubicina. Foi admitido em serviço de Hematologia com quadro de 1 mês de fadiga, associado a perda ponderal, febre intermitente, icterícia, tosse não produtiva e lesões arroxeadas pela pele. Ao exame físico, linfonodomegalia axilar esquerda de cerca de 2,5cm, além de esplenomegalia importante, a 6cm do rebordo costal esquerdo, e ascite leve. À admissão apresentava anemia importante (hemoglobina de 5,2 g/dL, normocrômica e normocítica), associado a plaquetopenia de 23.000, disfunção renal (creatinina de 3,5) e alteração de provas de função hepática (Bilirrubina direta 2,1, Albumina 1,8, RNI 1,57). Em tomografias de tórax e abdome, foram visualizadas múltiplas linfonodomegalias mediastinais e axilares, medindo no máximo 3cm, além de esplenomegalia homogênea. Realizada biópsia de linfonodo axilar por core biopsy, com identificação de infiltrado de células com imunofenótipo B e T com células maiores plasmocitoides. Mielograma e biópsia de medula óssea evidenciaram hiperplasia linfoplasmocitária, contendo cerca de 20% de plasmócitos não clonais. Não foi possível a testagem para o HHV-8 na imunohistoquímica por indisponibilidade no momento da avaliação. Realizada biópsia de lesão cutânea com confirmação de novas lesões por sarcoma de Kaposi. **Discussão:** A DCM constitui um grupo heterogêneo de doenças linfoproliferativas raras, que compartilham algumas características histopatológicas. Frequentemente se apresentam após a 6ª década de vida, com incidência anual estimada nos Estados Unidos de 16 casos/milhão de habitantes. Sua apresentação clínica é composta por citopenias (anemia e/ou plaquetopenia), febre recorrente, organomegalia, linfonodomegalias de pequeno volume, podendo apresentar disfunção renal e hepática. A DCM associada a síndrome TAFRO marcadamente apresenta trombocitopenia, anasarca, febre, fibrose reticulínica na biópsia linfonodal e organomegalia. Já a DCM associada ao HHV-8, subtipo apresentado por virtualmente todos os pacientes com HIV, é marcada pela associação com sarcoma de Kaposi e biópsia linfonodal com infiltrado plasmocitário, além dos demais sintomas comuns aos outros subtipos de DCM. Dada a sobreposição de sintomas, muitas vezes o diagnóstico diferencial é difícil, sendo necessária a avaliação conjunta de hematologista e patologista experientes para o diagnóstico, confirmado pela união de achados clínicos, laboratoriais e de histopatologia. No caso em questão, dada a prevalência no paciente HIV+, o diagnóstico foi concluído como DCM associada ao HHV-8. **Conclusão:** O caso em questão demonstra a dificuldade existente no diagnóstico diferencial da DCM, tendo em vista que os sinais e sintomas são muitas vezes compartilhados entre os diferentes subtipos da doença, sem considerar ainda a raridade da patologia em discussão. Por isso, é preciso um alto índice de suspeição para o diagnóstico preciso da DCM e seus subtipos.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.711>

DIFICULDADE DIAGNÓSTICA DA SÍNDROME DE SÉZARY: UM RELATO DE CASO

ACR Castro^a, CL Sousa^a, H Fischer^a,
IBD Fernandes^a, L Becalli^a, MLB Mesquita^a,
PBM Abinader^a, CMV Cabral^b, IRB Fernandez^b,
LEW Carvalho^b

^a Centro Universitário do Estado do Pará (CESUPA),
Belém, PA, Brasil

^b Faculdade da Amazônia (FAAM), Vilhena, RO,
Brasil

Objetivos: Relatar o caso de uma paciente com dificuldade diagnóstica da Síndrome de Sézary (SS). **Material e métodos:** Estudo descritivo e observacional, com análise do prontuário da paciente. **Relato do caso:** Paciente C.L.S.S, sexo feminino, 71 anos, procurou atendimento médico com queixa de prurido corporal intenso e linfocitose persistente desde 2020, meio a pandemia, em que buscou por opinião de diversos especialistas como alergista, dermatologista, reumatologista e infectologista, sem elucidação diagnóstica. Encaminhada ao serviço de hematologia em outubro de 2022, onde relatou apenas o prurido corporal, negando os sintomas B. De comorbidades prévias, relatou apenas depressão e doença de Alzheimer, utilizando como medicações contínuas: Sertralina 50 mg/dia e Rivastigmina 3 mg/dia. Ao exame físico, detectou-se a presença de linfonodomegalias de 2 cm em cadeia cervical profunda e de 3 cm em região axilar bilateralmente. Exames laboratoriais com leucocitose a custas de linfócitos (leucócitos: 11.840; segmentados: 3446; linfócitos: 7672). Sem outras alterações no hemograma. Sorologias negativas para HTLV, hepatite b, hepatite C e HIV. Imunofenotipagem com presença de linfócitos T CD4-positivo: 57% (7.073), tendo perfil anômalo, caracterizado pela expressão dos antígenos CD3 de membrana e CD5, CD2 parcial, em associação com perda anômala dos antígenos de PAN-T CD7 e CD26. Os linfócitos T anômalos apresentaram restrição clonal, com ausência de expressão de antígeno TRBC1 (região constante 1 da cadeia beta do receptor de células T). Dentre as neoplasias maduras, a perda da expressão do CD7 ocorre mais frequentemente na SS. Realizada biópsia de pele que não concluíram a presença do linfoma. No PET-CT evidenciou-se linfonodos hipercaptantes na cadeia axilar bilateral, de morfologia anatômica inespecífica, sugerindo apenas processo inflamatório. Diagnosticada com SS ou linfoma cutâneo T em fase leucêmica, conforme imunofenotipagem, com estadiamento IVA1. Caso discutido com experts na área de hematologia e dermatologia e optado por iniciar terapia local com fototerapia com raios UVB- NB associado a terapia sistêmica com alfa-peginterferona-2^a (Pegasys 180 mg), semanalmente de forma contínua até toxicidade ou progressão de doença. Atualmente, em 8º ciclo de Pegasys, com melhora clínica, laboratorial e encontrando-se assintomática. **Discussão:** A SS é um raro linfoma de células T, muitas vezes subdiagnosticado. O caso relatado demonstra a dificuldade e demora no diagnóstico da paciente, principalmente em um contexto de pandemia. Trata-se de uma doença rara com prognóstico grave, dessa forma, a intervenção precoce se faz de suma importância para impedir a progressão da doença. Após a realização da imunofenotipagem, iniciou-se as terapias tópicas e sistêmicas, com alívio

sintomático e retardo na progressão da doença. **Conclusão:** A Síndrome de Sézary é rara e apresenta um prognóstico diferente para cada paciente. Por tratar-se de uma doença rara com interface com mais de uma especialidade médica, por muitas vezes ela é subdiagnosticada ou detectada apenas em estágios avançados. Sendo assim, o caso demonstra a dificuldade diagnóstica, em um contexto de pandemia, havendo a demora de 2 anos para o diagnóstico. Diante disso, faz-se necessário o conhecimento da patologia para o diagnóstico adequado e precoce, investigação correta e tratamento para aumentar a qualidade de vida desses pacientes, além do alívio dos sintomas e de evitar o avanço da doença.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.712>

ESTADIAMENTO AO DIAGNÓSTICO NOS LINFOMAS - SUS E REDE PRIVADA

LF Becker, LAPD Carmo, GL Costa, MP Beltrame,
NCR Guerrero, JFC Camargo, JVA Burger,
MM Kozonoe, MS Santin, MM Walz

Hospital Erasto Gaertner (HEG), Curitiba, PR, Brasil

Introdução: Os linfomas compreendem um grande grupo de neoplasias hematológicas, com diversos subtipos. Há variantes muito agressivas e outras mais indolentes, que por vezes podem ser somente acompanhados sem terapia específica. Assim como é verdadeiro para outros cânceres, quanto mais precoce seu diagnóstico, maiores são as chances de sucesso no tratamento. A disparidade frequentemente presente entre o acesso a saúde e disponibilidade de especialistas entre os sistemas públicos e privados, parece prejudicar o primeiro. Muitas vezes as filas são extensas e a indisponibilidade de exames se faz presente, atrasando os diagnósticos hematológicos. **Objetivos:** Avaliar de maneira simples o estadiamento ao diagnóstico de nossos pacientes e comparar aqueles do Sistema Único de Saúde aos que tem acesso a saúde privada para analisar se existe de fato um prejuízo na assistência, em um centro onco-hematológico da região sul do Brasil. No sistema de gestão para laboratórios de análise utilizado no hospital, foi realizada a busca por palavras com o termo “linfoma” restrito aos laudos, de imuno-histoquímica positivos para linfoma, emitidos no intervalo de 01/01/2020 a 31/12/2022. Dos laudos e prontuário se obteve o estadiamento clínico, tanto por PET-CT quanto por Tomografia Computadorizada com Contraste, e convênio utilizado pelo paciente. Foram excluídos casos inconclusivos ou quando eram doenças que lançávamos mão de outro sistema de estadiamento, restando 231 pacientes com clínica e anatomopatológico positivos para linfoma. Sendo 192 pacientes do SUS e 40 pacientes oriundos de planos de saúde ou que procuraram atendimento por financiamento próprio. Os pacientes foram agrupados quanto ao estadiamento clínico em 4 categorias conforme o sistema de Ann Arbor, sem distinção entre presença ou ausência de sintomas B. Para análise estatística utilizamos cálculos simples, média, moda, mediana e comparação de dados por porcentagem, para equiparação das amostras. **Resultados:** Em análise global dos dados, apenas 5% dos pacientes recebem o diagnóstico de linfoma no início

da doença (estadio I). No grupo da população dependente do SUS isso corresponde a 5,7% e entre a população não dependente 7,7% dos casos, valor distante do encontrado em centros europeus. Todavia, a taxa de pacientes com estadiamento avançado, III ou IV, é similar entre os grupos, com 79,5 no serviço privado contra 77,6 no SUS. De todos os casos incluídos no estudo, independente da fonte financiadora, mais da metade (51,5%) dos pacientes já foram diagnosticados em estágio clínico IV da doença. **Discussão:** O diagnóstico do linfoma com sintomas iniciais se torna um desafio e muitas vezes são negligenciadas pelas equipes de atendimento primário/básico. O retardo no diagnóstico, traduz-se em estadiamentos mais avançados, o que diminui a taxa de sucesso, sendo necessário o emprego de terapias mais agressivas ou por mais ciclos, agregando morbimortalidade ao paciente e despesas ao sistema referido. Aqui observamos uma similaridade entre os grupos comparados, fato que podemos atribuir a um acesso a saúde compatível e próximo entre ambas as populações, apesar das sabidas diferenças em terapias disponíveis em determinados subgrupos de linfomas. Os dados são próximos aos do DATA SUS para todo o Brasil, todavia há uma grande parcela de casos com estadiamento incompletos neste sistema. **Conclusão:** Observamos que apesar das sabidas diferenças entre o acesso a saúde de modo geral entre as populações, bem como rapidez em encaminhamentos e a própria percepção de doença por parte dos pacientes, em nossa unidade os dados de estadiamento ao diagnóstico tiveram pequena diferença estatística. Caberia uma avaliação mais ampla para diferenciação por subtipo de linfoma e taxa de resposta as terapias iniciais para uma discussão mais ampla.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.713>

CUTIS LAXA GRANULOMATOSA: RELATO DE CASO DE UM SUBTIPO RARO DE LINFOMA T CUTÂNEO/MICOSE FUNGÓIDE

NVN Carvalho, GAB Bretas, RLR Baptista, CLF Oliveira, FPP Sacre, VHG Natal, CMB Junior, JB Santos, LS Gonçalves, MD Costa

Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: Os linfomas cutâneos primários de células T são um grupo heterogêneo de neoplasias que se apresentam com acometimento da pele sem evidência de doença extracutânea no diagnóstico. Variam na apresentação clínica, histológica, imunofenotípica e no prognóstico. Dos linfomas T cutâneos, a Míose Fungóide (MF) representa cerca de 60% dos casos. Além do subtipo clássico, ainda há descrito mais 3 subtipos clínicos: foliculotrópica; reticulose Pagetoide e cutis laxa granulomatosa. **Objetivo:** O objetivo é relatar o caso de um paciente do sexo masculino, 43 anos, previamente hígido, com início, há cerca de 10 anos, de lesão cutânea em região de axila esquerda do tipo estrias hipocrômicas que coalesceram e evoluíram com flacidez cutânea local formando pregueamento em região. Posteriormente outras lesões iniciaram-se em axila direita, virilha e fossa poplitea bilateralmente

evoluindo de forma similar à lesão da axila E. Referia prurido aquagênico intermitente no local, negou quaisquer outros sintomas locais ou sistêmicos. Desde o surgimento das lesões, realizou algumas biópsias de pele inconclusivas além de tratamentos, a maior parte deles a base de corticoide tópico, sem melhora do quadro. Há cerca de 1 ano realizou nova biópsia de região axilar esquerda que demonstrou infiltrado clonal de linfócitos T (CD3+/CD4-/CD8-/CD30-) com células gigantes de perimeio apresentando epidermotropismo e foliculotropismo associado a granuloma, compatível com linfoma T cutâneo subtipo cutis laxa granulomatosa. Veio regulado para o serviço de Hematologia para prosseguimento de investigação e tratamento. **Resultados:** Foram solicitadas sorologias incluindo hepatites B e C, HIV e HTLV, cujos resultados foram todos negativos. Tomografias de estadiamento, incluindo pescoço, tórax, abdome e pelve demonstraram ausência de linfonodomegalias além de PET-TC que não demonstrou lesões metabólicas hipercaptantes. Foi realizado também imunofenotipagem do sangue periférico para pesquisa de células de Sézary que não identificou perfil anômalo compatível. Diante da restrição de acometimento cutâneo paciente foi encaminhado à Dermatologia com proposta de início de psoraleno-UVA. **Discussão:** A formação de granulomas é um achado raro dos linfomas cutâneos primários. Dos linfomas T cutâneos granulomatosos destacam-se a micose fungóide granulomatosa (MFG), e o subtipo mais raro denominado cutis laxa granulomatosa (CLG). Um artigo publicado em 2015 contabilizou apenas 50 relatos do subtipo CLG na literatura. No caso da CLG, o granuloma formado no tecido pode ser tão extenso que o diagnóstico, mesmo com múltiplas biópsias, torna-se difícil. É comum que o paciente tenha múltiplos laudos histopatológicos com o resultado de dermatite granulomatosa, entidade que possui um amplo leque de diagnósticos diferenciais incluindo doenças como hanseníase e sarcoidose. **Conclusão:** Para que o diagnóstico se faça é necessário então a suspeição clínica e para isso é preciso conhecer a patologia. A apresentação clínica é bastante indolente com uma sobrevida global em 5 anos de 100% e o envolvimento extracutâneo é raro. Não há tratamento padrão. Dentre as terapias empregadas destaca-se o uso do psoraleno-UVA, radioterapia, metotrexato, interferon e bexaroteno. É importante destacar que pacientes com diagnóstico de CLG necessitam de acompanhamento pela vida toda devido ao risco aumentado de segunda neoplasia, sobretudo Linfoma de Hodgkin.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.714>

LINFOMA CUTÂNEO CENTROFOLICULAR: UM RELATO DE CASO

CS Silva^a, GL Oliveira^a, ACFG Ribeiro^a, NC Amaral^a, GA Carvalho^b, VL Oliveira^b, MB Nunes^b, NAHL Silva^b, FL Nogueira^{a,b}, PHFDCL Casas^{a,b}

^a Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

^b Hospital Luxemburgo (HL), Belo Horizonte, MG, Brasil

Introdução: Os linfomas cutâneos são um grupo heterogêneo de linfomas não-Hodgkin extranodais, em que o linfoma cutâneo centrofolicular (PCFCL) é o subtipo mais comum derivado de células B (> 50% dos casos), de bom prognóstico, que se apresenta como uma ou mais pápulas, placas e/ou nódulos eritematosos, com distribuição predominantemente locoregional, preferencialmente pelo tronco, cabeça e pescoço. Relatamos um caso de paciente idoso diagnosticado com PCFCL. **Materiais e métodos:** As informações foram obtidas por meio de entrevista clínica, análise de prontuário e revisão de literatura. O relato do caso foi autorizado pelo paciente por meio de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. **Relato de caso:** Paciente do sexo masculino, 75 anos, branco, apresentou lesão ovalada em couro cabeludo, de limites indefinidos e de coloração rosada lateralmente e centro enegrecido, na região parietal posterior direita. Há 7 meses, foi diagnosticado com câncer de próstata, com prostatectomia. Nega diabetes e HAS ou uso de medicações contínuas. Não foram identificadas linfonodomegalias, nem evidência de hepato ou esplenomegalia. Foi realizada TC de crânio, sem evidência de lesão expansiva. Ao estudo 18F-FDG PET/CT foi evidenciado nodulação sólida no subcutâneo da região parietal posterior direita (SUV-max 31,65) e dois nódulos hipermetabólicos sólidos torácicos, em região paraesternal esquerda e retroesternal, compatíveis com doença linfoproliferativa em atividade. À imunohistoquímica, o tumor foi positivo para LCA, CD, CD3, CD10, CD20, BCL-2, CD79 e PAX e negativo para CD15, CD30, Ciclina D1, ALK e Ki67 20%. Em AP de lesão de pele da região craniana, obteve-se resultado de linfoma não-Hodgkin difuso de médias células. O diagnóstico foi linfoma cutâneo centrofolicular primário, tratado com radioterapia. Aguarda-se retorno para avaliação. **Discussão:** O PCFCL afeta, principalmente, adultos a partir da 5ª década de vida, com pequena predominância em homens (3:2). Histologicamente, caracteriza-se por centrócitos e centroblastos na derme, com padrão de crescimento folicular, folicular e difuso ou difuso. À imunohistoquímica, o tumor é positivo para CD19, CD20, CD70a, CD10 e Bcl-6 e negativo para MUM-1/IRF-4, IgM e, frequentemente, Bcl-2. Dentre os diagnósticos diferenciais, destacam-se linfoma folicular (LF), PCDLBCL-LT, PCMZL e hiperplasia linfóide reacional. O diagnóstico de PCFCL envolve anamnese, exame físico, biópsia de pele, hemograma, níveis de LDH e PET/CT para exclusão de envolvimento sistêmico. A terapia de primeira escolha é a radiação em baixas doses, principalmente, em lesões únicas ou em mesmo campo de radiação, cujas taxas de remissão se aproximam de 100%. Em lesões múltiplas, refratárias à radioterapia, recomenda-se o rituximab. O PCFCL tem bom prognóstico, comparado ao LF e ao PCDLBCL-LT, com taxa de sobrevida em 5 anos maior que 95% e de recidiva de 30%. Complicações são incomuns e incluem crescimento lento da lesão e disseminação em cerca de 10% dos casos. Em alguns casos, pode estar associado à progressão para linfoma difuso de células grandes. **Conclusão:** Apesar de raro e com bom prognóstico, o PCFCL pode apresentar algumas complicações graves. Ademais, conta com diagnósticos diferenciais cujos prognósticos são ruins. Portanto, é importante uma abordagem multidisciplinar para acelerar o diagnóstico correto e o adequado tratamento da doença.

LINFOMA T INTESTINAL MONOMÓRFICO EPITELIOTRÓPICO - RELATO DE CASO

FB Patricio, MDC Gonçalves, M Castro,
IS Barbosa, JC Faccin, CC Miranda, ACB Edir,
SK Nabhan

Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba,
PR, Brasil

Introdução: O linfoma T Intestinal monomórfico epiteliotrópico é uma condição rara e cujo prognóstico costuma ser sombrio. Anteriormente designado como linfoma T intestinal associado a enteropatia do tipo II, caracteriza-se por não apresentar correlação clínica com a doença celíaca, pelo aspecto monomórfico de suas células e positividade dos marcadores CD3, CD8 e CD56 com negatividade de CD30. **Objetivo:** Este relato objetiva descrever um caso desta entidade incomum. **Relato:** Paciente masculino, 57 anos, sem comorbidades, apresentando quadro de diarreia com 4 meses de evolução, associado a perda ponderal de 25 Kg e quadro de disfagia esofágica. Exames laboratoriais da admissão não mostraram alterações do hemograma e bioquímica. Realizado TC de abdome com sinais de espessamento parietal do cólon. Prosseguiu-se a investigação com avaliação endoscópica, a qual revelou a presença de erosões esofágicas confluentes, bem como a presença de lesões infiltrativas no cólon, violáceas, endurecidas, de bordas irregulares e mal definidas, recobertas por fibrina, ocupando até 50% da luz do órgão. As biópsias de esôfago, duodeno e cólon evidenciaram infiltração por processo linfoproliferativo atípico com epiteliotropismo. A análise imunohistoquímica denotou a marcação de CD3 +, CD20-, CD8 +, CD30-, CD56 +, compatível com o diagnóstico de linfoma T intestinal monomórfico epiteliotrópico. A avaliação medular foi realizada e não apresentou sinais para infiltração de medula óssea. A avaliação por PET CT, por sua vez, evidenciou atividade em linfonodos acima e abaixo do diafragma, e em áreas de espessamento parietal na transição esofagogástrica e cólon com SUV máximo de 15,5. Paciente evoluiu com dor abdominal intensa de rápida evolução antes mesmo de ser iniciado o tratamento quimioterápico. Foi submetido a laparotomia exploradora com sinais de perfuração, sendo realizado colectomia total e ileostomia. A despeito do suporte, evoluiu com choque distributivo refratário com desfecho de óbito na internação. **Discussão:** A literatura denota a raridade deste tipo de linfoma, correspondendo a menos de 5 % dos linfomas relacionados ao trato gastrointestinal. Em geral, acomete pacientes idosos com a média de idade na sexta década de vida, tende a acometer mais homens que mulheres numa proporção de 2:1 e tem uma prevalência maior entre asiáticos e hispânicos. Quanto ao quadro clínico, os pacientes podem apresentar sangramento de trato gastrointestinal, dor abdominal, perda de peso ou ainda quadro de abdome agudo perfurativo. Não há uma terapia padrão para condição, podendo ser necessário quimioterapia, radioterapia ou até abordagem cirúrgica a depender do caso. Em relação ao tratamento quimioterápico, frequentemente se observa na literatura o emprego do esquema CHOEP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, etoposido, prednisona) seguido de transplante autólogo para consolidação. Tal qual no caso descrito, destaca-se a agressividade do linfoma com altas taxas de

mortalidade com a média de sobrevida estimada em 7 meses. **Conclusão:** Descrevemos um caso de linfoma T intestinal monomórfico epiteliotrópico. Esta doença é considerada não apenas um desafio diagnóstico, mas também um desafio para o manejo em decorrência da agressividade da doença e risco de complicações relacionadas.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.716>

SEGUNDA NEOPLASIA EM PACIENTE COM TRICOLEUCEMIA: RELATO DE CASO

SS Silva ^a, AGS Silva ^b, RS Coelho ^b

^a Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), Uberaba, MG, Brasil

^b Universidade de Uberaba, Uberaba, MG, Brasil

Introdução: A tricoleucemia (HCL) é uma neoplasia linfoproliferativa crônica das células B. É uma doença rara, a qual foi descrita como entidade própria em 1958 por Bouroncle. Incide principalmente em homens caucasianos de meia idade e corresponde a 2-3% das leucemias nos adultos. As manifestações clínicas são geralmente sistêmicas, incluindo esplenomegalia, hemorragia e infecções recorrentes. Entretanto, um terço dos pacientes podem estar assintomáticos. O diagnóstico da HCL depende da morfologia característica das células periféricas, do padrão imunofenotípico geralmente expressando os antígenos CD11c, CD25 e CD103, do exame morfológico da medula óssea e na pesquisa da mutação BRAF. O tratamento utiliza análogos das purinas, fármacos que apresentam elevadas taxas de resposta completa. Atualmente também estão disponíveis inibidores da BRAF e imunobiológicos para o tratamento. O objetivo do trabalho é relatar o caso de um paciente diagnosticado com HCL a partir da revisão de prontuário. **Relato de caso:** Paciente do sexo masculino atualmente com 71 anos, que foi diagnosticado aos 37 anos com tricoleucemia. Ao diagnóstico foi realizada a esplenectomia e após recuperação instituída terapia com Interferon (IFN). Ficou em remissão por 25 anos, quando recaiu aos 61 anos. Foi tratado com a Cladribina ficando em remissão por 6 anos. No entanto, em 2020 e 2022 teve recaídas sendo instituído terapêutica com Bendamustina e Rituximab, entrando em remissão. Entretanto, paciente apresentou em junho de 2023 fadiga nas pernas e andar vacilante, sendo suspenso o Rituximab e solicitada uma avaliação com exames de imagem. Na ressonância magnética do tórax foi constatada massa homogênea de contornos regulares, restrição à difusão e realce significativo, na região pré-vertebral inferior envolvendo totalmente a veia azygos e a superfície lateral direita da aorta descendente. Foi realizada a biópsia por agulha grossa e posteriormente excisional, que mostrou células linfocitárias atípicas de tamanho pequeno a intermediário, expressando no estudo imunohistoquímico CD20 e BCL2, com índice de proliferação celular de 60%. Não houve expressão de Anexina 1, bem como outros marcadores pesquisados. O resultado foi de Linfoma B e não HCL. **Discussão:** Um estudo de coorte o qual compara o risco de segunda malignidade em pacientes com HCL mostrou que num total de 117 paciente 21,3% tiveram uma segunda neoplasia diagnosticada em média de 40 meses

após o diagnóstico da HCL, sendo elas próstata, melanoma, pulmão ou adenocarcinoma. Em outro estudo de coorte com 69 pacientes, 19% desenvolveram uma segunda neoplasia, sendo que 46% eram de origem hematopoiética, enquanto o restante era adenocarcinoma. É apontada na literatura que a terapia com IFN pode ter algum efeito oncogênico direto, o que aumentaria a frequência de segundas neoplasias nesses pacientes. Também, é descrito que esse risco aumentado estaria mais relacionado à carga tumoral da HCL do que à predisposição genética ou efeito do tratamento. Devido a essa predisposição aumentada, esses pacientes precisam de um monitoramento regular. **Conclusão:** No caso relatado o paciente apresentou uma segunda neoplasia de tecido linfóide após 34 anos do diagnóstico da HCL, após ter sido submetido a diversas terapêuticas.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.717>

FUSARIOSE EM PACIENTE COM LINFOMA LINFOBLÁSTICO T - RELATO DO CASO

FC Domingos, BM Borges, IAS Plentz, MB Carneiro, GF Colli, IZ Gonçalves, IA Siqueira, NS Castro, MC Silva

Hospital de Câncer de Barretos, Fundação Pio XII, Barretos, SP, Brasil

Objetivo: Relatar um caso de infecção fúngica invasiva por fusarium em paciente com Linfoma Linfoblástico T. **Relato de caso:** P. F. M. C., 38 anos, sexo feminino, deu entrada em nosso serviço em fevereiro de 2021 com diagnóstico de Linfoma Linfoblástico T IVB com infiltração de pleura e bulky mediastinal. Foi iniciado tratamento com protocolo BFM-NCRI. Durante o tratamento, paciente manteve necessidade de intervenções recorrentes devido a derrame pleural de repetição e apresentou diversos episódios de neutropenia febril. Em novembro de 2021 foi suspenso o tratamento por progressão de doença e iniciada quimioterapia de resgate com Hypercvad, mantendo refratariedade da doença. Em março de 2022, iniciou quimioterapia com FLAG. Em abril de 2022, durante o período de neutropenia, paciente apresentou sepse de foco cutâneo, secundária a lesão em segundo pododáctilo direito, sendo tratada conforme protocolo institucional (cefepime e vancomicina). Após cinco dias evoluiu com novas lesões em ponta nasal, mão esquerda e coxa direita associadas a artralgia, piora e aumento quantitativo das lesões, estas, eritemato purpúricas, equimóticas e com alguns nódulos, todos pruriginosos. Foi aventada a hipótese de fusariose disseminada, sendo realizada biópsia pela equipe de dermatologia e iniciado tratamento empírico com voriconazol, associado, posteriormente, anfotericina B. O anatomopatológico confirmou o diagnóstico de fusariose. Paciente apresentou melhora clínica e laboratorial, recebeu alta hospitalar após 23 dias de internação e manteve tratamento ambulatorial com voriconazol. Quanto ao linfoma linfoblástico T, paciente manteve-se refratária aos tratamentos instituídos, evoluindo a óbito em 22 de maio de 2022. **Discussão:** A infecção pelo fungo da espécie Fusarium é a segunda mais frequente em casos de infecções fúngicas invasivas. Acomete pacientes

imunocomprometidos, principalmente pacientes hematológicos. Podem apresentar febre, sinusopatias, pneumonia e lesões cutâneas em alvo - presentes em mais de 60% dos casos de fusariose invasiva. Em 40% dos casos, o diagnóstico é realizado por hemocultura e em mais de 50% por biópsia cutânea, que precede a positividade da hemocultura. A neutropenia grave é o principal fator prognóstico para o desfecho dessa patologia. O tratamento precisa ser intensivo. Estudos mostraram que a Anfotericina B é eficaz, porém, em alguns casos, tem se mostrado refratária. O voriconazol mostrou-se eficaz e seguro no tratamento de fusariose, além de poder ser associado a Anfotericina B com possibilidade de melhor desfecho, como aconteceu no caso relatado. **Conclusão:** A fusariose disseminada é uma doença com alto índice de mortalidade, acometendo principalmente pacientes imunocomprometidos, em quimioterapia ou pós transplante de medula óssea. O início precoce do tratamento, bem como recuperação neutrofílica são imprescindíveis para um melhor desfecho clínico.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.718>

MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTROM CONCOMITANTE A UMA LEUCEMIA DE GRANDES LINFÓCITOS GRANULARES T: UM RELATO DE CASO

M Krasilchik, PP Giacon, JSR Oliveira

Casa de Saúde Santa Marcelina, São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: Relato de caso de paciente com Macroglobulinemia de Waldenstrom (MW) e leucemia de grandes linfócitos granulares T (LGL-T) no hospital Santa Marcelina (HSM) em maio de 2023. **Material e métodos:** Estudo observacional transversal retrospectivo pautado em revisão de prontuário e revisão de literatura. Relato: Homem, 59 anos, sem comorbidades prévias, interna no HSM em março de 2023 com quadro de adinamia e dor em membros inferiores há 1 mês. Em hemograma inicial apresentava anemia grave (Hb 4,6 g/dL) hipoproliferativa, normocrômica e normocítica, plaquetopenia e linfócitos de 4.000. Negou sintomas B. Em exames complementares presença de pico monoclonal de 4,08 g/dL em eletroforese de proteínas e dosagem de IgM de 7,419 g/dL. Em relação a sintomas de hiperviscosidade o paciente referiu visão turva e baixa acuidade visual. A imunofenotipagem de sangue periférico mostrou 51,1% de linfócitos T sendo 9,9% CD4 e 40,6% CD8 (CD4/CD8 de 0,24) e, 31,7% com fenótipo "large granular". O exame de PCR para clonalidade T era positivo. A biópsia de medula óssea revelou processo linfoproliferativo de pequenos linfócitos, padrão de linfoma linfoplasmocitóide/ MW, com 70% de infiltração medular e 20% de plasmócitos clonais. Tratava-se de uma MW associada a uma LGL-T. De acordo com o IPSSWM o paciente obteve 4 pontos e classificou-se como alto risco. O tratamento proposto via SUS foi o esquema R-CVP e ao diagnóstico realizou uma sessão de plasmaférese. **Discussão:** A MW é um tipo raro de linfoma de baixo grau caracterizado pela infiltração da medula óssea por células linfoplasmocitárias clonais

produtoras de imunoglobulina IgM. A LGL-T é um distúrbio linfoproliferativo crônico caracterizado por uma multiplicação clonal de linfócitos grandes granulares T ou NK com um fenótipo citotóxico (CD3, CD8 e CD57). As células LGL comumente podem se expandir em resposta a células tumorais, distúrbios autoimunes ou em infecções e, uma prova de clonalidade T distingue LGL de expansão de LGL reativa. No caso de dificuldade diagnóstica, mutações recorrentes, sendo o STAT3 o gene mutado mais frequente, podem auxiliar na confirmação da clonalidade. Existem poucos relatos sobre a coexistência da LGL-T com doenças de células B, sobretudo com doenças de células plasmocitárias (DCP). Não há disponível nenhuma análise sistemática para determinar a frequência dessa co-associação. Um estudo de 2019 da clínica Mayo avaliou 22 pacientes de 1994 a 2018 com diagnóstico de LGL-T e DCP. Havia 1 paciente com MW e o restante apresentava MGUS, mieloma múltiplo (MM) ou amiloidose. O imunofenótipo da população de células T era típico para LGL-T: CD2, CD3, CD7, CD8, CD16 e CD57. Nesse estudo 4 pacientes com MGUS diagnosticada ao mesmo tempo que a LGL progrediu para MM ou MW, enquanto 2 pacientes com MGUS diagnosticados após a LGL-T não progrediram. Outro estudo de 2009 analisou 63 pacientes com diagnóstico de LGL-T sendo 17 associado a doenças de células B. Ao final do estudo observou-se que nenhum dos pacientes com LGL e MGUS progrediu para MM. Um Estudo americano de 2022 avaliou 26 pacientes com esses diagnósticos e observou que os pacientes tratados para LGL-T resultou na erradicação do clone da DCP em 15% dos casos, incluindo um paciente com mieloma múltiplo que apresentou resposta completa após o início da terapia direcionada a malignidade de células T. **Conclusão:** Devido a baixa incidência dessas doenças em associação pouco se sabe sobre o real significado clínico. É importante analisar em qual momento ocorreu o diagnóstico da LGL-T para concluirmos tratar-se apenas de um antígeno comum que impulsiona células B e T clonais ou, nessa coexistência não casual a expansão clonal da LGL-T representaria uma resposta imune às populações aberrantes de células plasmáticas.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.719>

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF LMR AND RDW IN PATIENTS WITH DIFFUSE LARGE B CELL LYMPHOMA

CA Assis^a, LM Fogliatto^a, L Damasceno^a, MS Vieira^b, LN Rotta^a

^a Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSA), Porto Alegre, Brazil

^b Laboratório Zanol, Porto Alegre, Brazil

Objective: The lymphocyte monocyte ratio (LMR) and red blood cell distribution width (RDW) are being recognized as useful prognostic tools for patients with Diffuse Large B Cell Lymphoma (DLBCL). **Methodology:** We retrospectively analysed 98 data of DLBCL patients diagnosed between 2008 and 2018 from three hospitals in Porto Alegre/RS/Brazil and collected data from blood count cells and DHL. **Results:** Patients

with LMR ≤ 1.90 were in advanced stage of the disease (Ann Arbor stages III and IV $p = 0.011$), had a high LDH ($p < 0.001$) and age ≤ 60 years ($p = 0.026$). Patients with RDW ≥ 14.25 were in advanced stage of the disease ($p = 0.023$) with these being older (6 years, $p = 0.049$). RDW and LMR showed significant prognostic of overall survival (OS) in univariate ($p = 0.003$ and $p = 0.006$) and multivariate analyses ($p = 0.0018$ and $p = 0.021$), respectively. **Conclusion:** RDW and LMR are important independent prognostic factors. An elevated RDW and a decreased LMR are associated with a bad/worst prognosis in newly diagnosed DLBCL. RDW is the most adverse prognostic factor and could be included prognostic scores for DLBCL.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.720>

RELATO DE CASO: LINFOMA DE GRANDES CÉLULAS ANAPLÁSICO ALK POSITIVO

LV Calderan, VL Bueno, AC Molon, MFL Pezzi, AH Schuck, TS Hahn, LM Lorenzini, BK Losch, EW Silva, GR Bosi

Universidade de Caxias do Sul (UCS), Caxias do Sul, RS, Brasil

Introdução: O linfoma de grandes células anaplásico (LGCA) representa cerca de 11% dos linfomas de células T periférico e 2% dos linfomas não hodgkin. Nestes, 80% apresentam a mutação ALK e, conforme a classificação OMS 2016, a presença ou ausência da mutação ALK configura doenças diferentes. A incidência do LGCA possui pico bimodal, durante a adolescência e aos 60 anos, ocorrendo 3 vezes mais no sexo masculino. **Objetivos:** Relatar um caso de LGCA em um paciente com retrovírose. **Relato de caso:** Paciente masculino, 48 anos, diagnóstico de retrovírose há 20 anos, realizando tratamento regular, mantendo carga viral indetectável e baixos níveis de CD4. Buscou atendimento referindo hipertrofia de tonsilas palatinas e odinofagia, sendo tratado diversas vezes como amigdalite bacteriana, porém sem melhora dos sintomas. Foi realizado estudo tomográfico que evidenciou linfonodomegalias em anel de Waldeyer e região cervical. Dessa forma, optou-se por biopsiar linfonodo em nasofaringe, diagnosticando LGCA em imunohistoquímica com CD30 positivo e Ki 67 de 90%, além de ALK positivo. No momento do diagnóstico, não foi observado envolvimento de medula óssea. A partir de então, iniciou R-DA-EPOCH e logo após o primeiro ciclo o paciente apresentou suboclusão intestinal com lesão em ceco. A lesão foi retirada cirurgicamente e, posteriormente, foi confirmado linfoma. O paciente continuou com o protocolo, culminando em uma redução parcial das linfonodomegalias cervicais, porém a resposta ao tratamento proposto não foi satisfatória. Por esse motivo, optou-se por realizar terapia de resgate com metotrexato em altas doses associado à citarabina. Apesar disso, o paciente evoluiu à óbito após primeiro ciclo da quimioterapia de resgate. **Discussão:** Não existem grandes estudos que identifiquem fatores de risco para LGCA, todavia, alguns autores mostram sua correlação com a infecção pelo HIV, principalmente com o subtipo ALK negativo. Esse linfoma costuma se apresentar com um quadro rapidamente progressivo, linfonodomegalias

periféricas e/ou retroperitoneais, além de febre, perda de peso e sudorese noturna. Ao diagnóstico, 2/3 se apresentam em estágio III ou IV de Ann Arbor. O envolvimento extranodal é frequente, ocorrendo principalmente para pele, fígado, ossos e sistema nervoso central. No que se refere ao tratamento do LGCA, na presença CD30 positivo, alguns autores indicam o uso de brentuximab-vedotin (BV) associado à doxorubicina, ciclofosfamida e prednisona. Contudo, devido à dificuldade de acesso ao BV, costuma ser reservado para doenças refratárias/recidivadas. Já nos pacientes com CD30 negativo, o esquema inicial pode ser com CHOP ou CHOEP, reservando os inibidores de histona deacetilase (Belinostat/Beleodaq e Romidepsin) e medicações antifolato (Pralatrexato) como terapêutica de segunda linha. **Conclusão:** Em suma, a sobrevida global em 5 anos dos pacientes com LGCA ALK positivo é superior aos ALK negativos, 93% contra 37%, respectivamente. Entretanto, a expressão da proteína ALK não é o único fator prognóstico, devendo ser considerada outras condições como idade, o international prognostic index (IPI) e comorbidades clínicas prévias ou decorrentes do tratamento.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.721>

LINFOMA NÃO-HODGKIN DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B COM TUMOR CUTÂNEO COMO MANIFESTAÇÃO INICIAL

GA Moreira^{a,b}, AMF Andrade^{a,b}, G Steffenello^{a,b}, EA Beteille^{a,b}, AOM Wagner^{a,b}, MR Oliveira^{a,b}, AG Vieira^{a,b}, BV Dias^{a,b}, JAGD Moral^{a,b}, GB Justino^{a,b}

^a Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brasil

^b Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago, Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brasil

Introdução: O linfoma não-Hodgkin difuso de grandes células B (LNHDGCB) pode se manifestar como doença linfonodal primária ou em sítios extranodais, como o trato gastrointestinal, medula óssea e tecido cutâneo. As lesões cutâneas podem ser primárias ou secundárias, acometendo principalmente membros e face. Tumores, nódulos subcutâneos, lesões papulares ou placas endurecidas são as lesões mais observadas. O objetivo deste trabalho é relatar o caso de um paciente com LNHDGCB com apresentação inicial cutânea e sistêmica. **Relato de caso:** Masculino, 45 anos, com história de lesão tumoral em ombro esquerdo, de crescimento progressivo nos últimos 6 meses, com aproximadamente 20 cm de tamanho ao diagnóstico, acompanhado de linfonodomegalia cervical indolor, sem presença de sintomas B. Apresentou sorologias negativas e exame anatomopatológico da lesão cutânea, confirmou LNHDGCB. As tomografias de estadiamento demonstraram acometimento sistêmico, com linfonodomegalia mediastinal, medindo cerca 2,1x1,5cm; esplenomegalia com múltiplas lesões mal definidas, a maior medindo 14,5x8,5cm; múltiplas linfonodomegalias formando conglomerado, peri-celíaco e para-aórtico, a maior medindo 6,0 x 3,7cm. Diante do diagnóstico o paciente foi submetido a

6 ciclos de R-CHOP evoluindo com redução das massas linfonodais e remissão parcial da lesão cutânea no ombro. Dessa forma, foi optado por radioterapia (RDT) apenas na região da lesão cutânea para consolidação do tratamento. Paciente manteve seguimento com a equipe de hematologia e dermatologia e, com seis meses após término da RDT, observou-se resposta completa da lesão tumoral e das linfonodomegalias. **Discussão:** A pele é o segundo órgão extranodal mais envolvido nos LNH, correspondendo a 18% dos casos. Manifesta-se caracteristicamente com pápulas, nódulos e tumores eritematosos, solitários ou agrupados, de tamanho variável, que raramente ulceram. Este paciente manifestou lesão nodular única em ombro, demonstrando certa dificuldade diagnóstica, além de apresentação atípica ulcerada e necrótica. O diagnóstico é realizado por meio de biópsia cutânea com anatomopatológico e imunohistoquímica. A histopatologia mostra um infiltrado nodular ou difuso na derme, geralmente se estendendo para o tecido subcutâneo e contendo uma mistura de centrócitos e centroblastos com padrões de crescimento variáveis. **Conclusão:** Deve-se ter um alto índice de suspeição diante de pacientes com lesões cutâneas de aumento progressivo e características atípicas, para realizar o diagnóstico de LNHDGCB, uma vez que a apresentação inicial pode não vir acompanhada de sintomas B.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.722>

RELATO DE CASO: LINFOMA CUTÂNEO DE CÉLULAS T CD8+ AGRESSIVO

LV Calderan, VL Bueno, L Dossin, MFL Pezzi, AH Schuck, TS Hahn, LM Lorenzini, BK Losch, EW Silva, GR Bosi

Universidade de Caxias do Sul (UCS), Caxias do Sul, RS, Brasil

Introdução: O linfoma cutâneo primário de células T citotóxicas CD8+ (LCCT CD8) agressivas é um linfoma cutâneo raro caracterizado por proliferação dessas células, com comportamento agressivo e mau prognóstico. Representa menos de 1% de todos os Linfomas cutâneos de células T, acometendo predominantemente adultos. **Objetivos:** Relatar um caso de LCCT CD8 recidivado, tratado no cenário de sistema público. **Relato de caso:** Paciente masculino, 63 anos, hipertenso e ex-etilista é encaminhado por dermatologista ao serviço especializado em hematologia por diagnóstico de LCCT CD8+, tendo CD30 negativo em imunohistoquímica. Apresentava múltiplas máculas e pápulas hipercrômicas que progrediram para lesões com centro crostoso que haviam iniciado há 5 meses, primeiramente no dorso do pé direito, evoluindo para outras áreas do corpo. Associado a isso, queixava-se de prurido e ardência nas lesões. Não apresentava sintomas B ou linfadenomegalias. Dessa forma, foi indicado tratamento com seis sessões do esquema CHOEP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, etoposídeo e prednisona), com resposta completa ao tratamento. Todavia, seis meses após apresentou lesão no joelho direito, sendo encaminhado para realização de biópsia, a qual confirmou recidiva da doença. Ademais, surgiram lesão crescente na região clavicular

esquerda e na região lombar, todas com as mesmas características inicialmente apresentadas. Desse modo, foi prescrito metotrexato semanal, vinte sessões de radioterapia e encaminhado para consulta com equipe de transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) alogênico. Houve remissão completa do quadro e, por ter sido contraindicado o TCTH, optou-se por manter metotrexato enquanto tolerância e resposta clínica. **Discussão:** O LCCT CD8 se manifesta com pápulas ou placas eruptivas, localizadas ou disseminadas, bem como nodulações com ulceração central e necrose. Observa-se que alguns pacientes podem ter um sinal precoce (prodromico) de manchas crônicas antes do desenvolvimento de lesões ulcerativas agressivas. Esse tipo de linfoma apresenta maior propensão de disseminação para vísceras como pulmão, testículo, sistema nervoso central e mucosa oral. Quanto aos achados diagnósticos, a imunohistoquímica costuma se apresentar com CD3+, CD8+, granzyme B+, perforin+, TIA-1+, e, em especial, CD30 negativo, o que diferencia de outros linfomas cutâneos de células T não micose fungóide. No que tange ao tratamento, por ser uma doença rara não há protocolos bem estabelecidos para essa condição, geralmente sendo realizado esquemas poliquimioterápicos como o CHOEP. Existem novas drogas como os inibidores de histona deacetilase (Belinostat/Beleodaq e Romidepsin) e medicações antifolato (Pralatrexato), porém não são disponíveis aos pacientes do sistema público de saúde, o que limita consideravelmente o tratamento de pacientes com doença recidivada. **Conclusão:** Em suma, pacientes com LCCT CD8 possuem um prognóstico reservado, tanto pela agressividade da doença quanto pela falta da disponibilidade de tratamentos no ambiente público. Nestes, estima-se uma sobrevida média de 2 anos.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.723>

SÍNDROME DE EVANS COMO MANIFESTAÇÃO INICIAL DE LINFOMA B DE ALTO GRAU EM LOCALIZAÇÃO ATÍPICA

LGD Paolo, LJM Silva, RS Colombo, AS Ferreira, BR Lima, MFG Severino, B Pavan, LM Moraes, CH Dosualdo, ALJ Silva

Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP), São José do Rio Preto, SP, Brasil

Objetivo: Relatar um caso de Linfoma B de alto grau em localização atípica, com manifestação inicial de anemia hemolítica associada a trombocitopenia imune (Síndrome de Evans). **Métodos:** dados obtidos através de prontuário médico, consentido por paciente, e revisão de literatura. **Relato de caso:** Sexo feminino, 79 anos. Encaminhada ao serviço de referência com diagnóstico presuntivo de dengue, devido achado de trombocitopenia em hemograma. No entanto, sem confirmação sorológica e devido achado de anemia associada à trombocitopenia em exame da admissão, solicitada avaliação da Hematologia para investigação. Paciente apresentava hemograma prévio de 3 meses anteriores à admissão sem alterações. Iniciou clínica de astenia e perda ponderal há 2 meses, sem outros sintomas. Apresentava constipação

intestinal, crônica, sem mudança de padrão. Ao exame físico inicial, não apresentava linfonodomegalias palpáveis ou esplenomegalia. Diagnosticada com Síndrome de Evans, devido padrão de anemia hemolítica autoimune, associada a trombocitopenia, com extensa investigação, incluindo exames de imagem e avaliação de medula óssea, negativa para causa secundária na ocasião. Realizado tratamento com Prednisona 1 mg/kg, com resposta inicial satisfatória e alta hospitalar. Após 30 dias, apresentou recaída com trombocitopenia grave, associada a sangramento de trato gastrointestinal. Readmitida para infusão de Imunoglobulina humana endovenosa, porém, sem resposta e com alta dependência transfusional por metrorragia. Nesta internação, queixou-se de abaulamento em região genital e súbito edema e abaulamento em hemiface direita, cuja investigação evidenciou massa em canal vaginal e lesão de aspecto invasivo em seio maxilar à direita; as biópsias de ambas foram compatíveis com Linfoma de Células B de alto grau. Dado performance status comprometido na ocasião, proposto terapia com Rituximabe em associação a Vincristina. Subsequentemente, realizado protocolo R-miniCHOP, totalizando 6 ciclos. Apresentou PET-interim após 4º ciclo com hipermetabolismo em massa de seio maxilar direito, classificação Deauville 4. No entanto, paciente evolui clinicamente de forma satisfatória, com recuperação de funcionalidade (PPS 100), melhora total de sintomas constitucionais e remissão hematológica completa e sustentada das citopenias até o momento. **Discussão:** A Síndrome de Evans é rara, com incidência de 1 a 9 casos por milhão de pessoas por ano. Definida por 2 citopenias, concomitantes ou subsequentes, de causa autoimune, sendo a anemia hemolítica autoimune associada a trombocitopenia imune a apresentação mais comum. É secundária a causa subjacente em cerca de 50% dos casos, como infecções, imunodeficiências primárias, doenças autoimunes sistêmicas e doenças linfoproliferativas, apresentando alta taxa de mortalidade, associada a recidivas e necessidade de terapias subsequentes. Com ampla gama de diagnósticos diferenciais e por tratar-se de condição rara, não há consenso para tratamento, o qual é baseado nos utilizados para AHAI ou trombocitopenia imune isoladas. **Conclusão:** A Síndrome de Evans configura uma condição rara, porém associada a alta mortalidade e complicações, sobretudo em sua forma secundária; quando do diagnóstico, deve-se sempre pesquisar causas secundárias. A ampla investigação para diagnóstico assertivo da causa base é determinante para o sucesso terapêutico e melhora do paciente.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.724>

LINFOMA HEPATOESPLÊNICO DE CÉLULAS T GAMA-DELTA: RELATO DE CASO DE UMA RARA NEOPLASIA NA PRÁTICA CLÍNICA

CC Miranda, GL Macedo, IS Barbosa, ACE Brito, JC Faccin, M Castro, MDC Gonçalves, FB Patricio, AP Azambuja, SK Nabhan

Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brasil

Objetivo: Relatar um caso clínico de Linfoma Hepatoesplênico Gama-Delta (LHGD), uma rara neoplasia de células T de rápida progressão e pouca descrição na literatura médica. O LHGD deriva de células T citotóxicas duplo-negativas (CD4-CD8-), usualmente positivas para o receptor TCR gama-delta, que podem expressar marcadores de células NK. **Relato de caso:** Paciente de 75 anos, feminina, apresentando astenia intensa, sudorese noturna e presença de petéquias/equimoses com 1 mês de evolução, acompanhados por perda não intencional de cerca de 10 Kg e febre. Ao exame físico encontra-se esplenomegalia importante, não foram detectadas adenomegalias palpáveis. Durante investigação, a TC abdominal mostrou baço de 14,6 cm, fígado de dimensões aumentadas, com contornos regulares e bordas finas, aumento de calibre de veia porta (14 mm) e de veia esplênica (11 mm), constatada, também, pancitopenia (Hb 9,3 g/dL, Leucócitos 2600/uL e plaquetas 34.500 mm³). O mielograma mostrou cerca de 30% de células de aspecto linfóide, de tamanho pequeno a mediano, cromatina densa, formato irregular e nucléolos evidentes. A biópsia de medula óssea revelou hiper celularidade com dismegacariopoiese e ausência de fibrose (MF = 0/OMS). A análise imunofenotípica da amostra de medula óssea mostrou 34% de células patológicas linfóides T/NK (CD3, CD7 e CD 56 fortemente positivas), negativas para os marcadores CD4, CD5 e CD8. As células anômalas foram fortemente positivas para o receptor do TCR gama-delta confirmando fenótipo compatível com LHGD. Não foram identificadas alterações citogenéticas. Iniciou tratamento com esquema CHOP, realizando ao todo 3 ciclos intervalados de 20 a 30 dias. Entre as sessões apresentou episódios de neutropenia febril, sem outras intercorrências maiores. No exame de controle de 3 meses, mostrou piora da esplenomegalia (19 cm), iniciado então, esquema alternativo, porém sem sucesso. A despeito do tratamento, não houve qualquer melhora clínica ou laboratorial. Entendida a progressão da doença, optou-se por centralizar o tratamento nas medidas de conforto, em cuidados paliativos exclusivos. A paciente evoluiu a óbito após 4 meses do diagnóstico. **Discussão:** O LHGD é uma entidade rara, representando menos que 5% dos linfomas T periféricos. Tipicamente se apresenta com sintomas constitucionais intensos associados à pancitopenia, hepatoesplenomegalia e ausência de linfonodomegalias. As células neoplásicas são pequenas, com contornos nucleares irregulares e cromatina densa, encontradas infiltrando fígado, baço e medula óssea em um padrão sinusoidal. O fenótipo esperado é CD4-/CD8- e CD3+/CD2+/CD7+ com CD56+ na maioria dos casos. A expressão de TCR com subunidade γ/δ é vista em 80%, estando a variação α/β associada a prognóstico pior. As anormalidades cromossômicas mais encontradas são a trissomia do 8 e o isocromossoma 7q. Esquemas quimioterápicos como CHOP/CHOP-like podem ser utilizados, porém com altas taxas de recaída. O transplante de células tronco parece apresentar resultados mais promissores; no entanto, os poucos registros na literatura dificultam a análise de efetividade dos diferentes tipos de tratamento. **Conclusão:** O LHGD representa um desafio para o hematologista devido prognóstico reservado, associado às frustras opções terapêuticas, expondo a necessidade de maiores contribuições e relatos

no intuito de estabelecer não só progresso científico como também contribuir para maior sobrevida dos pacientes.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.725>

LINFOMA PLASMABLÁSTICO COMO APRESENTAÇÃO DE DOENÇA LINFOPROLIFERATIVA PÓS-TRANSPLANTE (DLPT)

ASA Silva, MESE Sá, MFH Costa, AQMS Aroucha, VECB Dantas, MCDM Cahu, EMS Thorpe, GSD Cortez, JO Vieira, ACC Lopes

Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), Recife, PE, Brasil

Introdução: A doença linfoproliferativa pós-transplante (DLPT) é uma entidade caracterizada por proliferação linfocítica anormal que ocorre em pacientes imunossuprimidos após transplante de órgãos. Sua patogênese está relacionada a um desequilíbrio entre a redução da vigilância imunológica das células T para evitar a rejeição do enxerto, com contribuição fisiopatológica da reativação de vírus oncogênicos, como o Epstein-Barr (EBV) nos linfócitos B, levando à proliferação descontrolada e transformação maligna. O linfoma plasmablástico (LPB) é um linfoma não Hodgkin de células B altamente agressivo frequentemente associado à imunossupressão, particularmente à infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). **Objetivo:** relatar o caso de paciente pós-transplante renal, com diagnóstico de linfoma plasmablástico como forma de apresentação de doença linfoproliferativa pós-transplante (DLPT). **Relato:** feminino, 38 anos, transplantada renal há 9 anos por nefrite lúpica e em uso regular de tacrolimus e azatioprina desde então, evoluiu com quadro de semiobstrução intestinal, com tomografia evidenciando múltiplas linfonodomegalias. Realizado histopatológico de produto de biópsia, que concluiu linfoma não-Hodgkin B com componente plasmablástico. PET-CT caracterizou linfonodomegalias mesentéricas, com espessamento parietal no corpo gástrico (SUV 8,2) e segmentar de alça intestinal ileal (SUV 17,7), determinando distensão do delgado a montante, e ainda lesão osteolítica no corpo do íliaco esquerdo (SUV 14,9). Sorologias para hepatites virais, sífilis, HIV, HTLV e toxoplasmose foram negativas, porém IgG para EBV e citomegalovírus foram reagentes. Ecocardiograma transtorácico não indicou alterações. Prescrito inicialmente esquema R-CHOP (rituximabe, ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona). Imunossupressores foram suspensos antes do início, com manutenção de prednisona 10 mg/dia. Após realização de 2 ciclos, paciente intercorreu com abdome agudo inflamatório por peritonite secundária a rompimento de parede intestinal, sendo submetida a enterectomia parcial com confecção de ileostomia. Posteriormente, retornou quimioterapia, mas com modificação das doses (adotado esquema R-mini-CHOP), totalizando 5 ciclos realizados até o momento. Pela necessidade de suspensão da terapia imunossupressora, houve piora dos níveis séricos de ureia e creatinina, com retorno da necessidade de terapia renal substitutiva. **Discussão:** o linfoma com componente

plasmablástico é uma entidade rara, por si só, o que dificulta a caracterização de padrões epidemiológicos e de comportamento clínico. De maneira mais clássica coexistindo à infecção pelo vírus HIV, essa relação tem diminuído em especialmente com o advento da terapia antirretroviral. Tal fato tornou mais comum outras possibilidades de ocorrência clínica, como no caso dos pacientes pós-transplante de órgãos sólidos. Paralelamente, os distúrbios linfoproliferativos pós-transplante representam uma complicação bem estabelecida e relatada nos receptores, com incidência e características clínicas podendo variar com comorbidades do paciente e o órgão transplantado. **Conclusão:** DLPT é uma entidade rara e muito heterogênea, tornando o consenso no diagnóstico e o tratamento muito desafiadores. A presença de fatores de risco epidemiológicos, como infecção pelo EBV, podem contribuir para o surgimento de neoplasias secundárias à imunossupressão crônica de causa não-infecciosa.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.726>

RECAÍDA CARDÍACA DE LINFOMA EXTRANODAL DE CÉLULAS NATURAL KILLER/ CÉLULAS T, TIPO NASAL

MR Sagrilo, LPD Santos, VG Weber, BBC Paula, WF Silva, JC Salvador, GB Fischer, A Zago, G Bellaver

Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Santa Maria, RS, Brasil

Introdução/Objetivos: O Linfoma Extranodal de Células Natural Killer (NK)/Células T, subtipo nasal (ENKL) é uma neoplasia rara, de comportamento agressivo e com associação o Epstein-Barr vírus (EBV). Neste trabalho, descrevemos o caso de paciente portador de ENKL, que realizou terapia de 1ª linha com protocolo SMILE e evoluiu com recaída cardíaca da doença enquanto aguardava realização de TCTH autólogo. **Material e métodos:** Relatamos o caso de paciente assistido em hospital universitário público do interior do Rio Grande do Sul e revisão de literatura em bibliotecas eletrônicas utilizando as palavras chaves: “lymphoma nk t cells extranodal nasal type”. **Resultados:** Homem, 41 anos, ECOG zero, com lesão expansiva na cavidade nasal, ulcerada para o palato, com 6 meses de evolução, com imuno-histoquímica compatível com Linfoma de células NK/T extranodal, tipo nasal (ENKL), estágio clínico IVB (acometimento pulmonar e esplênico), IPI alto risco e sorologia positiva para EBV, foi admitido para o 1º bloco de quimioterapia com protocolo SMILE em outubro de 2022. Após 2 ciclos, realizou PET-CT, com score 4 (mínima atividade metabólica nasal). Após 3º ciclo, complicou com trombose de veia subclávia e jugular interna esquerda pelo uso da Pegasparaginase. No 4º ciclo, realizou protocolo sem a Pegasparaginase e o PET-CT que se seguiu não apresentava aumento anormal do metabolismo glicolítico (score 1). Encaminhado para realização de transplante autólogo, fez mobilização com Filgrastim, não tendo atingido a celularidade mínima para realização. Por 1 mês aguardou liberação judicial de Plerixafor para reiniciar o protocolo de mobilização. Neste período iniciou com febre e

extrassístoles ventriculares e foi internado para investigação. Tomografia evidenciou massa cardíaca, confirmada em ecocardiograma. Submetido ao protocolo P-GEMOX, evoluiu com síndrome coronariana com supra de ST e choque cardiogênico após infusão de Oxiliplatina devido vasoespasma coronariano induzido pela droga, e no D7 do ciclo apresentou taquicardia ventricular e parada cardiorrespiratória com ROSC de 3min. Atualmente, com resposta clínica e redução de tumoração no ecocardiograma, iniciou 2º ciclo de P-GEMOX, com plano de transplante autólogo assim que remissão. **Discussão:** O ENKL representa cerca de 1,5% dos linfomas e é agressivo. A maioria dos pacientes tem doença limitada ao diagnóstico, porém nos de estágio avançado o prognóstico é reservado. Para estes, a quimioterapia intensiva, seguida de TCTH, é a única terapia curativa possível. Nosso paciente, ao diagnóstico apresentava com estágio avançado e IPI de alto risco, apesar da boa performance status. Não há consenso sobre o tratamento de 1ª linha, todavia esquemas contendo Asparaginase se mostram superiores. O paciente atingiu resposta completa após 4 ciclos do protocolo SMILE. O TCTH deve ser utilizado como terapia de consolidação ou de resgate para recaídas, não havendo dados claros para orientar se autólogo ou alogênico. Recaídas costumam ser frequentes, já descritas em região nasal e trato aerodigestivo, e protocolos contendo Gencitabina apresentam bons resultados para pacientes que já utilizaram Asparaginase. A recaída que relatamos ocorreu a nível cardíaco, não tendo sido encontrada na pesquisa realizada relato semelhante. **Conclusão:** O linfoma ENKL é agressivo e requer terapêutica com quimioterapia intensiva seguida de TCTH. Recaídas são frequentes, porém recaída a nível cardíaco ainda não foi relatada em literatura.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.727>

LINFOMA DE HODGKIN PREDOMINÂNCIA LINFOCÍTICA NODULAR DE PADRÃO DIFUSO TRANSFORMADO PARA LINFOMA DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B EM CÉLULAS T: UM RELATO DE CASO

PC Gontijo ^{a,b}, ABGC Silva ^b, ALAC Freitas ^b,
CAV Silva ^b, FL Felicissimo ^b, JVENTZ Bellintani ^b

^a Cetus Oncologia, Betim, MG, Brasil

^b Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais
(FCM-MG), Belo Horizonte, MG, Brasil

Introdução/Objetivo: O sistema linfocítico tem um papel fundamental na defesa do organismo, entretanto pode se tornar disfuncional em alguns casos, levando ao surgimento de doenças graves, como os linfomas. O objetivo deste trabalho é relatar a evolução de um paciente de 27 anos com Linfoma de Hodgkin Predominância Linfocitária Nodular de padrão difuso (LHPLN) transformado para Linfoma Difuso de Grandes Células B rico em T (LBRCT), além de evidenciar a dificuldade no tratamento desse subtipo de doença. **Material e métodos:** Trata-se de um Relato de Caso, em que as informações do paciente foram obtidas por meio de revisão do prontuário, entrevista com o paciente, discussão do caso com a equipe

médica responsável e revisão da literatura. **Resultados:** Em 2016, o paciente foi internado após procurar por atendimento médico devido a paraparesia súbita de MMII ao despertar, sem hipoestesia ou outros sintomas associados. Nesse período, foi notada massa axilar esquerda de rápida evolução e emagrecimento significativo, de 42 kg em dois meses, ou seja, aproximadamente, 50% do peso corporal. Aos exames de imagem, biópsia e imuno-histoquímica, foi diagnosticado com LHPLN transformado para LBRCT. A neoplasia apresentou focos neoplásicos unilaterais e bilaterais em linfonodos paravertebrais, axilares, cervicais, esplênicos, hilares e outras regiões, sendo o estadiamento da doença IVB. O paciente apresentou refratariedade à quimioterapia e não obteve sucesso no transplante autólogo, apresentando 4 recidivas da doença. Atualmente, encontra-se em controle do quadro, relatando como sintoma fadiga associada a atividades intensas do dia a dia, como arrumar casa, além de outros dois casos de paraparesia dos MMII no final de 2022 e em maio de 2023, com melhora do quadro após internação em ambos os casos. A última sessão de quimioterapia foi em julho de 2023. **Discussão:** A terapêutica envolvida nos LHPLN transformado para LBRCT é complexa, pois esse tipo de câncer pode estar associado a uma diversidade de características moleculares e bioquímicas das células neoplásicas, variando as condutas e os tratamentos prescritos. Dessa forma, os sintomas podem se manifestar de várias formas, inclusive serem sutis e isolados, dificultando o diagnóstico e limitando as possibilidades terapêuticas, tal como ocorre nos casos em que há resistência à quimioterapia. Devido a essas questões, essa doença deve ser acompanhada por uma equipe multidisciplinar, que visa a individualidade de cada caso clínico. **Conclusão:** A transição de LHPLN a LBRCT é uma condição que predispõe a agressividade do linfoma e a refratariedade aos tratamentos existentes. Desta forma, o conhecimento e o contato com pacientes que apresentam essa patologia são vitais para a ampliação do manejo clínico e melhora do prognóstico. As manifestações clínicas da doença devem ser sempre consideradas e avaliadas criteriosamente, devido às frequentes dúvidas diagnósticas dos exames complementares em casos de transição de LHPLN a LBRCT. A determinação do diagnóstico rapidamente é de suma importância devido à frequente apresentação avançada com pior prognóstico do LBRCT.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.728>

RELATO DE CASO: LINFOMA LINFOBLÁSTICO T BULKY DE ALTO RISCO

EW Silva, JPF Giacomelli, BK Losch, MFL Pezzi,
AH Schuck, TS Hahn, LV Calderan,
LM Lorenzini, A Kittel, ACF Segatto,
KCN Corbellini

Universidade de Caxias do Sul (UCS), Caxias do Sul,
RS, Brasil

Introdução: O Linfoma Linfoblástico (LBL) é uma neoplasia definida por lesão em massa e menos de 20% de blastos na medula óssea (MO). Conforme sua linhagem celular

precursora, é dividido em tipo B, T ou NK. Acomete predominantemente a população pediátrica, sendo 2x mais comum no sexo masculino. O LBL-T representa 15% dos LBL da infância e 25% da idade adulta, sendo 2% dos linfomas não-Hodgkin. **Objetivo:** Relatar o caso de um paciente com Linfoma Linfoblástico T Bulky de alto risco. **Relato de caso:** Adolescente de 14 anos, masculino, previamente hígido, encaminhado ao hospital terciário por massa mediastinal associada a derrame pericárdico de grande volume. Sintomas iniciaram há 15 dias do atendimento, com desconforto em região torácica, astenia, anorexia, perda de peso e dispneia, sendo realizado estudo radiográfico do paciente, a qual se evidenciou massa volumosa de 15,2 x 15,1 x 11,5 cm, com realce heterogêneo pelo contraste, localizada em mediastino anterior e mediastino médio, envolvendo aorta e ramos supra-aórticos, além de compressão extrínseca da artéria pulmonar esquerda. Primeiramente, a análise anatomopatológica da lesão sugeria Linfoma de Burkitt (LB), sendo instituído protocolo CODOX-M pela gravidade dos sintomas. Todavia, a imunohistoquímica apresentava positivos TdT, CD3, CD7, BCL2, BCL6, c-Myc e Ki67 de 80%, além de negativo CD20. Dessa forma, pela predominância de marcadores de célula T, ausência de CD20 e Ki67 abaixo de 90% (falando contra LB) o diagnóstico foi considerado como LLB T e os marcadores BCL2 e BCL6 foram associados ao tumor estar em centro germinativo. Assim, modificou-se o esquema para BFM 2009. Apesar da indução, o paciente continuou com lesão significativa em tórax, medindo aproximadamente 4,3 x 1,9 x 1,6 cm, configurando como doença de alto risco. E, somente após o HR2 na consolidação, foi constatado desaparecimento das lesões prévias, permanecendo tanto com aspirado de medula e líquido negativos para células malignas. **Discussão:** Esses pacientes costumam apresentar linfadenopatias (cervicais, supraclaviculares e axilares) em 50% dos casos, sintomas B em metade deles ou uma massa mediastinal em 50% a 75% das vezes. Na maioria dos casos essa massa é anterior, volumosa e causadora de complicações em decorrência de sua expansibilidade, como derrames pleurais, síndrome da veia cava superior, obstrução traqueal e derrames pericárdicos. Mais de 80% dos pacientes apresentam a doença em estágio III ou IV, com uma evolução bastante variável, podendo progredir rapidamente ou ao longo de meses. Cerca de 60% dos pacientes desenvolvem infiltração da medula óssea e/ou acometimento do sistema nervoso (SNC) com a evolução do quadro. O prognóstico apresenta diversas variáveis a serem consideradas, mas a doença residual mensurável é o único fator prognóstico independente. Caso a doença persista ao final da indução, é considerada alto risco, e se permanecer após consolidação, é de muito alto risco com indicações de transplante. **Conclusão:** Historicamente o LLB T era considerado de pior prognóstico quando comparado ao de células B e, embora esse hiato esteja diminuindo com a instituição de novos protocolos de quimioterapia mais intensos, ainda é necessário o estudo de novas drogas para os pacientes de alto e muito alto risco.

LINFOMA LINFOBLÁSTICO T GRAU IV, EMIGRAÇÃO COMO ESTRATÉGIA TERAPÊUTICA

EW Silva^a, L Dossin^a, MFL Pezzi^a, AH Schuck^a, TS Hahn^a, BK Losch^a, LV Calderan^a, LM Lorenzini^a, A Kittel^b, ACF Segatto^b, KCN Corbellini^b

^a Universidade de Caxias do Sul (UCS), Caxias do Sul, RS, Brasil

^b Hospital Geral de Caxias do Sul, Caxias do Sul, RS, Brasil

Introdução: O linfoma linfoblástico de células T (LLB T) é o segundo linfoma mais comum na população pediátrica e, como toda neoplasia, precisa de acompanhamento frequente e multidisciplinar, visto que as terapêuticas apresentam riscos à saúde do paciente. Desse modo, deve-se optar por protocolos com maior índice de resolutividade e menores efeitos colaterais. Essas medidas podem ser consideradas utópicas em localidades em que não haja um sistema de saúde que comporte tamanha complexidade. **Objetivo:** Relatar o caso de um paciente pediátrico com LLB T e acometimento medular que imigrou ao Brasil para complementação terapêutica. **Relato de caso:** Menino, 11 anos, previamente hígido com diagnóstico de LLB T com acometimento medular, na Venezuela, em janeiro de 2023. Realizou indução conforme protocolo BFM 95. Nesta fase, conforme relatórios do país de origem, teve diversas complicações, como trombose venosa profunda, neutropenia febril e diagnóstico presuntivo de lesão aguda pulmonar relacionada à transfusão (TRALI). O paciente deveria ter iniciado a fase de consolidação, porém, devido à falta de condições para continuidade do tratamento quimioterápico no hospital de origem e transplante caso houvesse recidiva, a família optou pela emigração. Chegaram ao Brasil buscando atendimento em hospital terciário via emergência. Neste momento, foi realizado novo estudo radiográfico assim como avaliação medular e líquórica, havendo apenas linfonodomegalia cervical. Assim, iniciou consolidação conforme protocolo BFM 2009. Durante o bloco HR2, o paciente buscou atendimento devido confusão mental, episódio convulsivo e febre, sendo realizado TC de crânio, o que evidenciou trombose venosa com transformação hemorrágica intraparenquimatosa, evoluindo positivamente sem déficits neuromotores aparentes. **Discussão:** A apresentação clínica dos pacientes com LLB é caracterizada por linfadenopatia cervical e/ou massa mediastinal volumosa. Mais de 80% dos pacientes se apresentam clinicamente com a doença em estágio III ou IV e quase 50% apresentam sintomas B. Embora a MO frequentemente não esteja envolvida na apresentação, aproximadamente 60% dos pacientes desenvolvem uma fase leucêmica subsequente indistinguível da leucemia linfocítica aguda de células T. No que se refere às questões migratórias, não há regulamento que trate especificamente sobre atendimento de estrangeiros pelo SUS, a não ser por acordos feitos entre os países, que em muitos casos não contemplam as nuances do tratamento de cada paciente. Desse modo, os pacientes imigrantes encontram muitas dificuldades para acessar a terapia completa, como exemplifica o presente

relato, cujo paciente possui visto somente até o mês de Agosto de 2023, sendo que seu tratamento se completa no ano de 2025. Apesar de todos entraves socioeconômicos, o SUS está em constante atualização para auxiliar, receber e tratar esses pacientes imigrantes da melhor maneira possível, aplicando protocolos e condutas atualizados, visando assistir países que estão em grave crise sanitária, política e humanitária e, portanto, que não conseguem fornecer as condições necessárias para conduzir os casos. **Conclusão:** Apesar do SUS atender as necessidades das populações migratórias atualmente, o Brasil pode se tornar um centro de refugiados da América Latina, por conseguinte, ainda faltam políticas públicas e planejamento para que os pacientes estrangeiros possam ser atendidos de forma integral.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.730>

MIELOMA PLASMABLÁSTICO DO DIAGNÓSTICO AO TRATAMENTO: RELATO DE CASO

ASA Silva, MESE Sá, JO Vieira, MFH Costa, MCDM Cahu, VECB Dantas, MP Cesar, GSD Cortez, EMS Thorpe, DF Moura

Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), Recife, PE, Brasil

Introdução/Objetivos: Mieloma plasmoblástico (MP) é um raro e agressivo subtipo do mieloma múltiplo (MM) caracterizado pela presença de plasmablastos associado a sobrevida reduzida. O MP deve ser diferenciado, ainda, do linfoma plasmablastico (LP). A correta definição diagnóstica é importante para o seguimento clínico. **Resultados:** Paciente masculino, 61 anos, hipertenso, diabético, dislipidêmico, evolui com lombalgia há 4 meses, além de parestesia, parada de deambulação e retenção urinária com necessidade de sondagem vesical de demora. Exames demonstraram lesões osteolíticas difusas em coluna dorsal com invasão de canal medular. Imunohistoquímica concluiu tratar-se de células plasmablasticas, CD138+, CD10-, CD20-, PAX5+, Ki67 90%. A pesquisa do vírus do Epstein-Barr (EBV) pela reação de hibridização in situ foi negativa. Sorologia para HIV negativa. Mielograma evidenciou 1% de plasmócitos, imunofixação de proteína urinária IgG lambda e proteína sérica pico gama monoclonal 20,3%. Realizada descompressão de canal medular, além de seis ciclos de CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona) e oito ciclos de bortezomib. Apresentou boa resposta à quimioterapia inicial, sendo realizado transplante de medula autólogo. Posteriormente, paciente evolui clinicamente bem, entretanto persistiu com a paraplegia. **Discussão:** A compressão do canal medular por plasmablastos é uma emergência que pode ocorrer em até 20% dos pacientes com MP. Estudos demonstram má recuperação da função neurológica após a compressão, com raros relatos de melhora significativa de função motora associado a pronta corticoterapia, abordagem cirúrgica e radioterapia. É essencial, ainda, a distinção do MP e do LP, já que ambas entidades apresentam marcadores imuno-histoquímicos semelhantes. Doença

extramedular com envolvimento nodal, ascite, HIV e EBV positivos favorecem o diagnóstico de LP, enquanto que o envolvimento de plasmócitos da medula óssea, com características clínicas típicas de MM, favorece o MP, bem como compressão de medula óssea. **Conclusão:** Ilustrado caso de doença rara com boa resposta a tratamento. Deve-se priorizar ágil reconhecimento diagnóstico devido a alta mortalidade e prognóstico reservado.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.731>

RELATO DE CASO: LINFOMA TESTICULAR COM SOBREVIDA LONGA E SEGUNDA NEOPLASIA

MA Goncalves^a, AFC Vecina^b, JR Assis^b, MG Cliquet^b, BN Nascimento^b, JA Rena^b, EAD Santos^a, GMM Pascoal^b, DR Spada^b

^a Conjunto Hospitalar de Sorocaba (SES/SECONCI), Sorocaba, SP, Brasil

^b Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde, Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-SP), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: Linfoma testicular primário representa 1% de todos os subtipos de linfoma e configura a principal neoplasia maligna testicular acima de 60 anos, tendo como principal tipo histológico Difuso de Grandes Células B (LDGCB). O tratamento se baseia em quimioterapia (QT), radioterapia (RT) do testículo contralateral e profilaxia do sistema nervoso central (SNC), e embora tenha havido melhora do prognóstico com incorporação do rituximabe à quimioterapia, aumentando a sobrevida global, possibilitou também o surgimento de 2ª neoplasia. **Objetivo:** descrever um caso de linfoma testicular com sobrevida longa e 2ª neoplasia. **Relato do caso:** C.A., masculino, 58 anos, previamente hígido, com aumento escrotal indolor e unilateral, sem sintomas B havia 6 meses, diagnosticado com LDGCB em 2015 após orquiectomia. A imunohistoquímica revelou Ki67 95%, CD20, CD10 e BCL2 positivos. Estadiamento com tomografias não denotou adenomegalias e não havia infiltração em biópsia de medula óssea. Portanto, tratava-se de LDGCB estágio IeA, GCB e IPI-R de baixo risco. Foi tratado com R-CHOP por 6 ciclos, associados a QT intratecal e RT em 15 sessões no testículo contralateral, com remissão completa evidenciada em PET-CT pós-tratamento. Em 2023 apresentou sintomas constitucionais associados a disфонia, com exame endoscópico evidenciando lesão polipoide laríngea, cuja biópsia confirmou diagnóstico de carcinoma espinocelular de cordas vocais, atualmente em RT. Mantém-se em remissão completa da doença hematológica. **Discussão:** Embora o linfoma testicular possa se associar ao acometimento de SNC, a maioria dos pacientes encontra-se, ao diagnóstico, com IPI de baixo risco, sem sintomas B, com doença localizada e edema testicular indolor unilateral que antecede o diagnóstico em 1-8 meses, sendo este normalmente realizado por orquiectomia. Atualmente recomenda-se QT com rituximabe e profilaxia de SNC, bem como RT do testículo contralateral. Embora desconheça-se a taxa de

progressão para 2ª neoplasia, sabe-se que este risco é aumentado nestes pacientes, em decorrência da exposição quimio e radioterápica, como observado no caso relatado.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.732>

LINFOMA PLASMABLÁSTICO EM PACIENTE HIV NEGATIVO: RELATO DE CASO

IDM Gonçalves^a, GO Borges^a, CCB Silva^a,
RM Silva^a, AS Fujita^a, RMS Soares^b,
JAS Abdon^{b,c}, FSB Ferreira^b, FD Xavier^{a,b,c}

^a Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil

^b Oncologia D'Or, Hospital DF Star, Brasília, DF, Brasil

^c Hospital Universitário de Brasília (HUB),
Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil

Objetivos: Relatar caso de linfoma plasmablastico (LPB) em paciente HIV negativo com resposta a tratamento de resgate à base de Talidomida. **Material e métodos:** Coleta dos dados presentes em prontuário de paciente acompanhada em hospital universitário. **Resultados:** Paciente feminina, 28 anos, desenvolveu em abril de 2022 massa em fossa nasal direita associada a sangramentos frequentes, dor local e parestesia em lábio superior, evoluindo com aumento da lesão, compressão da órbita e perda ponderal de 23 kg em 2 meses, sem linfonodomegalias. Realizada biópsia da massa, a análise anatomopatológica evidenciou neoplasia pouco diferenciada positiva para CD138 com Ki67 60% e negativa para EBV, CD56, CD30, CD45, CD20, CD3, CD2. Os marcadores lambda e kappa foram inconclusivos. A sorologia para HIV foi negativa e eletroforese de proteínas e a imunofixação não detectaram pico monoclonal. A correlação do anatomopatológico e da imunohistoquímica com a clínica foi compatível com LPB. A biópsia de medula óssea e o mielograma mostraram infiltração por LPB. A Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET-CT) revelou lesão expansiva com discreto hipermetabolismo (SUV 3,2), centrada na cavidade nasal à direita, estendendo-se para as cavidades paranasais diretas, nasofaringe, orofaringe e região malar ipsilateral, determinando erosões ósseas, condizente com atividade linfoproliferativa. O estadiamento foi IVXB. Iniciada quimioterapia (QT) de primeira linha com bortezomibe, etoposide, prednisona, vincristina, ciclofosfamida e doxorubicina (V-EPOCH), houve progressão da doença no quinto ciclo. A primeira linha de resgate com ifosfamida, etoposide e citarabina (IVAC) obteve progressão de doença após o primeiro ciclo. Com bortezomibe, talidomida e dexametasona (VTd) como segunda linha, a paciente obteve resposta clínica após 2 ciclos, tendo 80% do volume tumoral reduzido. A paciente segue em resposta parcial em uso de VTd e aguarda triagem de doadores para transplante alogênico. **Discussão:** O LPB é um linfoma agressivo com proliferação difusa de células neoplásicas grandes, a maioria similares à imunoblastos B ou plasmablastos com fenótipo plasmocítico CD20-negativo. Originalmente descrito na cavidade oral e comumente associado à infecção por HIV, pode ocorrer em outros locais, predominantemente extranodal, e em associação com outras causas de imunodeficiências, como imunossupressão da

senescência e pós transplante ou doenças autoimunes. Sua ocorrência em pacientes jovens e imunocompetentes é rara e o estadio III/IV ocorre em 25% destes casos. Em geral, as células tumorais estão infectadas por EBV. O tratamento do LPB com terapia CHOP-like demonstrou ser inadequado, recomendando-se utilização de QT com EPOCH, CODOX-M/IVAC e hyper-CVAD. O prognóstico é ruim, com uma mediana de sobrevida global de 6 a 11 meses. Há raros relatos de resposta duradoura com uso de talidomida seguido de transplante autólogo de medula óssea. **Conclusão:** O caso apresenta epidemiologia infrequente de um linfoma raro, especialmente em pacientes HIV negativo, além de mostrar importante resposta ao VTd em LPB refratário a tratamentos intensivos, indicando que essa QT pode ser uma opção de baixa toxicidade para controle da doença. Por ser uma doença rara, agressiva e pouco responsiva à QT, são necessários estudos para melhor caracterizar este linfoma e o desenvolvimento de terapias mais eficazes visando remissão completa duradoura.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.733>

ANALYSIS OF THE ROLE OF THE PDCD1 GENE IN THE SEVERITY AND OUTCOME OF LYMPHOPROLIFERATIVE NEOPLASMS

MFS Fernandes, LF Ananias, SCSV Tanaka,
LR Soares, MMD Moura, ACDM Carneiro,
ML Samuel, BMB Souza, H Moraes-Souza,
FB Vito

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

Objective: The aim of this study was to evaluate the expression of the PDCD1 gene in patients with lymphoma and multiple myeloma regarding disease severity and outcome. Several studies suggest that this gene is overexpressed in multiple types of cancer, but few directly associate it with lymphoproliferative neoplasms. **Materials and Methods:** This is a primary, observational cohort study that collected peripheral blood samples from patients with lymphoma or multiple myeloma treated at the Clinical Hospital of Uberaba/MG. RNA was extracted and transcribed into cDNA, and gene expression quantification was performed using the RT-qPCR method. Sociodemographic and clinical data were obtained from electronic medical records. Healthy individuals without a history of neoplasms were also included in the study. **Results:** It was analyzed 27 controls and 49 patients which were 32 (65.30%) having lymphoma, 17 (34.69%) with multiple myeloma. The median age of the controls was 55 years (ranging from 28 to 75 years), and of the patients was 61 years (ranging from 22 to 92 years). Among the controls, 51.85% were female, and in the patients, this percentage was 61.22%. It was observed that healthy individuals expressed more PDCD1 compared to patients with multiple myeloma ($p=0.0290$), which was not observed concerning lymphoma. There was also no difference in gene expression between patients with lymphoma and multiple myeloma. Regarding severity, patients with stage IV lymphomas showed higher PDCD1 expression compared to other stages of the disease

($p = 0.0457$). Concerning the outcome, the median expression of the PDCD1 gene was approximately a hundredfold higher in patients with lymphoma and a thousandfold higher in patients with myeloma who deceased when compared to individuals who remained alive, though not statistically significant. Discussion: The PDCD1 gene is responsible for maintaining immune tolerance, preventing the development of autoimmune diseases, and controlling hyperinflammation. Concerning neoplasms, the PDCD1 gene's action can promote evasion of the host immune response through the binding of PD-1 to its ligand (PD-L1), leading to anergic T lymphocytes. This mechanism occurs when PD-L1 on cancer cells binds to T cell PD-1, causing phosphorylation in Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motif and Immunoreceptor Tyrosine-based Inhibition Motif, inhibiting T-cell receptor and suppressing T cell function, making it difficult to eliminate target cells. This finding justifies the higher PDCD1 quantification in stage IV lymphoma. The difference in gene expression concerning the outcome was not statistically significant, but it may be due to the sample size, limiting this analysis. Conclusion: The expression of the PDCD1 gene was higher in healthy individuals compared to patients with lymphoproliferative neoplasms. Additionally, it appears that as lymphoma becomes more severe PDCD1 gene expression increases. Concerning the outcome, although the analyses were not statistically significant, it was observed that a worse outcome might be associated with higher gene expression. Therefore, the importance of the PDCD1 gene is notable, especially considering the use of pathway blockers in many types of neoplasms.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.734>

LINFOMA DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B EBV-POSITIVO

NS Lira, JP Resende, SDB Silva, EM Pitaluga,
JAS Abdon, FQ Bastos, MP França, GC Pereira,
NCS Misael, FD Xavier

Hospital Universitário de Brasília (HUB),
Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil

Introdução: A Organização Mundial de Saúde (OMS) publicou em 2022 a nova classificação das neoplasias linfoides e reconheceu novamente o Epstein-Barr Vírus como tendo um papel importante no Linfoma Difuso de Grandes Células EBV-positivo. **Objetivos:** Relatar o caso de uma paciente com LDGCB EBV+ e discutir a importância deste diagnóstico. **Materiais e métodos:** Revisão de prontuário sem identificação da paciente, com obtenção de TCLE. **Relato de caso:** Paciente de 79 anos, sexo feminino, apresentava lesão em dorso, de 7x6 cm, bordas eritematovioláceas, centro ulcerado, dolorosa, de evolução progressiva em 3 meses. A biópsia evidenciava infiltrado dérmico difuso por células grandes e atípicas, descoesas, áreas de necrose em meio a células linfoides e exocitose de linfócitos para a derme. A imuno-histoquímica foi positiva para BCL-2, BCL-6, CD10, CD20, CD30, EBV LMP-1, MUM-1 e Ki-67 90% (c-MYC negativo). Sorologia para EBV IgG positiva e IgM negativa e PCR para EBV negativo. PET-CT

mostrava espessamento cutâneo e densificação do subcutâneo, hipermetabólico (SUV 21) e linfonodos hipermetabólicos nas cadeias axilares, medindo até 1,7x0,7 cm (SUV 8,6). Assim, o diagnóstico foi realizado, com estadiamento IV E de Lugano e IV A de Ann Arbor, R-IP1 3, ECOG 1, Karnofsky 80. Foram realizados 6 ciclos de R-mini-CHOP e novo PET-CT mostrou redução do metabolismo das lesões subcutâneas (SUV 3,8), porém houve surgimento de lesão hipermetabólica em terço distal de fêmur esquerdo (SUV 7,7), Deauville 5. Atualmente, a paciente encontra-se em terapia de resgate com R-GemOx. **Discussão:** O LDGCB EBV+ foi descrito inicialmente em populações asiáticas, em pacientes com mais de 50 anos, sem imunodeficiência predisponente, com expressão de RNA codificado pelo EBV (EBER) nos núcleos das células malignas. Seu diagnóstico é reconhecido pela OMS como apresentando um padrão monomórfico difuso de grandes células como em qualquer LDGCB ou mais comumente um padrão polimórfico de grandes células em meio a um fundo reativo com numerosos linfócitos pequenos ou histiócitos. As grandes células podem parecer grandes centroblastos, imunoblastos e células de Hodgkin e Reed-Sternberg like. Necrose geográfica é comum. Expressa marcadores de células B: CD19, CD20, CD22 e CD79. CD30 está presente em 40% dos casos. A maioria apresenta o fenótipo de células B ativado (ABC), com expressão de MUM-1/IRF4 e negativo para CD10 e BCL-6. LMP-1 é expresso em 2/3 dos casos enquanto EBNA-2 em 1/3 dos casos. O diagnóstico é de exclusão, excluindo-se causas aparentes de imunossupressão como PTLN e infecção pelo HIV. A maioria dos pacientes apresenta desfecho desfavorável, como demonstrado em um estudo japonês, no qual pacientes com LDGCB EBV+ tiveram sobrevida global em 5 anos de 25% e pacientes com LDGCB EBV-negativo, 65%. Quando comparados R-CHOP e CHOP, as taxas de resposta global e resposta completa são maiores com a adição do anti-CD20. **Conclusão:** O LDGCB EBV+ é um subtipo de linfoma agressivo com pior prognóstico. Sua incidência provavelmente é subestimada, pois os testes EBER não são realizados de forma rotineira nas análises de patologia. Novos estudos e terapias estão sendo investigados e poderão fornecer respostas para o tratamento dessa condição.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.735>

LINFOMA INTRACARDÍACO COMO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE MIXOMA ATRIAL: UM RELATO DE CASO

FRC Silva ^{a,b}, HP Filik ^{a,b}, LZ Munhoz ^{a,b},
IO Corrêa ^{a,b}, MSR Oliveira ^{a,b}, ER Passos ^{a,b},
DB Lamaison ^b, CF Gomes ^b, TE Vanelli ^b,
LM Fogliatto ^{a,b}

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

^b Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto
Alegre, RS, Brasil

Introdução: O Linfoma Difuso de Grandes Células B é o tipo mais comum dos Linfomas Não Hodgkin, podendo assumir apresentação extremamente agressiva e com alta letalidade.

Grande parcela dos pacientes diagnosticados com a patologia apresentam-se com linfonodomegalias/conglomerados linfonodais e têm seu diagnóstico firmado por biópsia excisional do linfonodo. **Objetivo:** Relatar caso de linfoma intra-atrial em paciente com imagem sugestiva, inicialmente, de mixoma atrial. **Relato de caso:** E.C.M, 70 anos, história prévia de HAS e FA. Atendida em março de 2023 na Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre por quadro de astenia, piora do estado geral, perda ponderal de 7 kg em 30 dias e alteração do hábito intestinal com dor abdominal. Realizada TC de abdome com alterações sugestivas de intussuscepção intestinal. Foi abordada pela Cirurgia Geral, com realização de Enterectomia Segmentar. No POI da abordagem cirúrgica, evoluiu com episódio de FAARV e posterior dessaturação, sendo solicitada Angio TC de Tórax para investigação de TEP. Além de confirmado o tromboembolismo, foi evidenciada massa intracardíaca (em AD) de aproximadamente 3 cm. Solicitado Eco TE com resultado ainda inconclusivo, podendo corresponder a tumor ou trombo intracavitário. Optado, então, pela realização de RNM Cardíaca para melhor avaliação da massa. Na ressonância, evidenciada lesão nodular no átrio direito, com base de contato com a parede lateral direita da câmara, apresentando hipersinal em T2, isossinal em T1 e leve realce pelo meio de contraste, medindo aproximadamente 3,6 x 3,3 x 3,2 cm, sendo considerada a hipótese diagnóstica de Mixoma Atrial. Paciente avaliada pela cirurgia cardíaca, com plano de acompanhamento da lesão, sem necessidade de abordagem num primeiro momento considerando a principal hipótese diagnóstica. Após essa extensa investigação, liberado resultado de AP + IHQ da peça da enterectomia compatíveis com LDGB não centro germinativo CMYC positivo em < 2%, BCL2 positivo em > 90% das células neoplásicas, BCL6 positivo em cerca de 5% e Ki-67 de 98%. Durante estadiamento com PET CT para o linfoma, identificado SUV de 37,2 na lesão intra-atrial. Iniciada QT com R-CHOP. Após C1, realizada nova RNM cardíaca, com regressão completa da lesão intra-atrial. Paciente segue em tratamento para o linfoma, realizando agora o C6 de R-CHOP e com plano de realizar novo PET CT após conclusão. **Discussão:** Massas cardíacas são de etiologia benigna em aproximadamente 75% dos casos e o mixoma atrial é a mais prevalente delas. O linfoma é a terceira causa de metastatização para o coração e pode apresentar-se desde a forma assintomática do ponto de vista cardíaco até ICC franca. Apresentações puramente extranodais de linfomas são menos frequentes e o acometimento do TGI é a mais comum delas. Esse caso surpreende pela raridade da patologia e forma como o diagnóstico aconteceu de maneira retrospectiva, demonstrando como mesmo com a evolução atual dos métodos de imagem o diagnóstico diferencial das massas intracardíacas ainda pode apresentar dificuldades e imprecisões sem a análise direta do material. **Conclusão:** Lesões intracardíacas são formas de apresentação incomum em casos de doenças linfoproliferativas, porém devem ser aventadas como diagnóstico diferencial nas lesões identificadas em exames de imagem e o prosseguimento da investigação com PET CT pode ser fundamental nesta diferenciação.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.736>

NEOPLASIAS DE CÉLULAS

PLASMABLÁSTICAS: ESTUDO DE 13 CASOS

LN Costa, E Velloso, ACA Cardoso,
DC Pasqualin, N Hamershlak, RZ Fillip

Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE), São Paulo,
SP, Brasil

Introdução/Objetivos: As neoplasias hematológicas com morfologia plasmablástica incluem o mieloma múltiplo com características plasmablásticas e os linfomas com fenótipo semelhante às células plasmocitárias - linfoma plasmablástico, linfoma primário de efusões associado ao HHV-8, linfoma de grandes células B ALK positivo e linfoma difuso de grandes células B KSHV/HHV8 positivo. Estas condições raras têm em comum predominância de plasmócitos com morfologia plasmablástica ou células B grandes e atípicas, com morfologia plasmablástica ou imunoblástica, expressão de marcadores de células B pós-centro germinativo (CD38, CD138, MUM1, BLIMP1 e XBP1), perda de marcadores B (CD20 e PAX5) e alto Ki-67. Estas neoplasias representam desafio diagnóstico, especialmente na diferenciação entre mieloma múltiplo/plasmocitoma plasmablástico (MM/PP) e linfoma plasmablástico (LP). Combinação de dados clínicos, laboratoriais e genéticos é crucial para diagnóstico, prognóstico e abordagem terapêutica apropriados. Descrevemos coorte de neoplasias plasmablásticas (NP) diagnosticadas em um hospital terciário entre janeiro/2013 e dezembro/2022. **Materiais e métodos:** Coorte retrospectiva, unicêntrica, de adultos com NP, com análise do perfil clínico, laboratorial e anatomopatológico, incluindo status de infecção por HIV e EBV (EBER). O diagnóstico foi revisado por hematopatologista experiente. Sobrevida global (SG) foi estimada pelo método de Kaplan Meier e comparações por teste de Log-Rank. **Resultados:** Foram identificados 13 casos de NP, sendo 7 consistentes com LP e 6 com MM/PP; desses, 69% homens, 9/12 imunossuprimidos, 30% com neoplasia hematológica prévia, 4/10 com sintomas B (LP) e acometimento “CRAB” em 100% dos MM/PP. Gamopatia monoclonal e doença extranodal ocorreram em 20% e 86% dos LP e 33% e 100% dos MM/PP. Infiltração medular foi mais frequente nos MM/PP. Mediana de Hb de 12,2 g/dL (6,2-14,9), menor no LP; B2M de 2,86 mg/dL (1,4 - 13), maior no MM/PP; DHL de 304 U/L (160 - >2500), com maior nível no LP; albumina de 3,57 g/dL (1,98 - 4,53) sem diferença entre os subgrupos. Ausência de CD20 e/ou PAX5, expressão de MUM1 e de CD38 e/ou CD138 ocorreram respectivamente em 85%, 100% e 92% da coorte. A expressão de MYC e CCND1 foi mais frequente no subgrupo MM/PP. Mediana de Ki67 de 90% (30 - 99), semelhante nos subgrupos. EBV foi detectado em 2 casos de LP. Dentre os LP, 83% tinham estágio III/IV e foram tratados com quimioterapia linfoma-like (EPOCH + Bortezomib), com resposta completa (RC) de 67%. Dos MM/PP estadiados, 50% tinham ISS III, 83% receberam tratamento mieloma-like baseado em inibidor de proteassoma e anti-CD38 e 17% tratamento linfoma-like, com RC de 75%. SG em 2 anos foi de 45% (33,3% LP e 55,6% MM/PP). **Discussão:** Nesta coorte observamos que envolvimento CRAB, ausência de infecções pelos vírus HIV e EBV e expressão de CCND1 e MYC estão presentes numa maior frequência no MM/PP, sendo úteis na diferenciação com o LP. Apesar da alta taxa de RC, não há

terapia padrão para estas neoplasias e a SG foi curta em ambos os subgrupos. **Conclusão:** As NP possuem prognóstico adverso. Associação de dados clínicos e laboratoriais foi crucial na definição diagnóstica dos casos discutidos, já que há grande sobreposição entre os achados morfológicos e imunofenotípicos das duas entidades. É fundamental a descrição de maior número de casos para expandir o entendimento e o reconhecimento destas entidades.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.737>

LINFOMA T ANGIOIMUNOBLÁSTICO COM PRESENÇA DE IMUNOBLASTOS REACIONAIS EM SANGUE PERIFÉRICO - RELATO DE CASO

TFN Araujo^a, ML Puls^a, BA Souza^a, CFM Ferreira^a, RS Szor^a, VA Silva^b, VC Molla^a, PHA Moraes^a, CAR Silva^a

^a Serviço de Hematologia e Transplante de Medula Óssea, Hospital DASA Nove de Julho, São Paulo, SP, Brasil

^b Laboratório de Citometria de Fluxo, DASA Genômica, São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: Descrição de caso de paciente com linfoma angioimunoblástico T com células anômalas circulantes em sangue periférico demonstradas por imunofenotipagem por citometria de fluxo. **Material e métodos:** Relato de caso descritivo de paciente com linfoma T angioimunoblástico, sendo detectadas em sangue periférico células T com fenótipo helper folicular associadas à imunoblastos reacionais circulantes. **Resultados:** Paciente feminina, 38 anos, diagnosticada com linfoma angioimunoblástico de células T após biópsia de linfonodo por linfadenopatia difusa e lesões cutâneas em 2022. Ao diagnóstico, realizado em outra instituição, já apresentava estágio clínico avançado e IPI 4 e, apesar do tratamento inicial com seis ciclos de CHOEP não apresentou resposta. Os regimes de tratamento subsequentes incluíram CODOX-M/IVAC, Azacitidina com Venetoclax e dois ciclos de GemOX-Venetoclax. Encaminhada ao nosso centro em fevereiro de 2023 com doença refratária. Na admissão, apresentava hemograma com Hb 6,6 g/dL e presença de hemácias em rouleaux; plaquetas 15.200; leucócitos 6.700; mielócitos 2% (134); metamielócitos 2% (134); bastões 10% (670); segmentados 35% (2345); linfócitos típicos 41% (2747); monócitos 1% (67); células linfoplasmocíticas 9% (603); encaminhada amostra de sangue periférico para imunofenotipagem onde foram detectados 15% de linfócitos T anômalos com fenótipo T helper folicular e expressão de TRBC1 sugestiva de monoclonalidade, adicionalmente, foram observados 35,2% de linfócitos B com diferenciação plasmablastica, policlonais, que devem corresponder aos imunoblastos reacionais à neoplasia. Realizada também biópsia de linfonodo subsequente que confirmou o diagnóstico e devido expressão de CD30 foi iniciado tratamento com Brentuximab. A paciente atingiu uma resposta completa no PET-CT após dois ciclos de Brentuximab, e devido à refratariedade da doença, optado por proceder com transplante de medula óssea haploidentico em 29/03/2023. Os enxertos neutrofílicos e plaquetários foram em D+14 e D+25,

respectivamente. A avaliação no D+30 mostrou 100% quimerismo na medula óssea, e PET-CT em D+60 mostrou uma resposta completa. **Discussão/Conclusão:** Descrevemos caso de paciente com linfoma raro (1 a 2% dos linfomas não-Hodgkin), do tipo T angioimunoblástico e com presença de células tumorais e de imunoblastos reacionais circulantes em sangue periférico confirmada por imunofenotipagem por citometria de fluxo, evento incomum na apresentação da doença. As células B atípicas do linfoma angioimunoblástico T têm espectro histopatológico amplo e podem levar a um diagnóstico errôneo de linfoma, por isso a importância da abordagem integrada dos achados clínicos, histológicos e da citometria de fluxo no processo de diagnóstico.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.738>

LINFOMA DE BURKITT COM ACOMETIMENTO ÓSSEO EXCLUSIVO: UM RELATO DE CASO

MSR Oliveira^{a,b}, FRC Silva^{a,b}, IO Corrêa^{a,b}, ER Passos^a, LZ Munhoz^{a,b}, HP Filik^{a,b}, TE Vanelli^b, DB Lamaison^b, CP Brun^b, LM Fogliatto^{a,b}

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

^b Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil

Introdução: O linfoma de Burkitt é uma proliferação clonal dos linfócitos B altamente agressiva. A apresentação clínica típica é o aparecimento de uma massa sintomática com crescimento rápido em pouco tempo de evolução. Há poucos casos descritos na literatura de linfoma com apresentação principal o acometimento ósseo. Traz-se nesse relato um caso clínico de uma paciente jovem com múltiplas fraturas patológicas devido ao linfoma de Burkitt. **Resultados:** Paciente de 23 anos com histórico de queda de própria altura após tropeço com contusão de joelho esquerdo no solo. Procurou emergência médica por dor local em progressiva piora, com evolução para dor em região de quadril e até imobilidade, ficando restrita ao leito. Solicitado radiografia e evidência de tumor ósseo em serviço de pronto atendimento. Encaminhada para ortopedia da instituição para diagnóstico, sendo realizada biópsia de tibia esquerda proximal. Resultados de biópsia compatível com linfoma de Burkitt. Tinham positivos os seguintes marcadores: CD45, CD20, PAX5, BCL6, CMYC, CD10; negativos: BCL2, CD3, CD138, NKX2.2, CKM, DESMINA, CD99, SOX10, MUM1, TDT. Ki-67: 95%. Dentre exames de estadiamento, destaca-se amplo acometimento no PET-CT principalmente em regiões ósseas, associados a diversas fraturas patológicas. Dentre os ossos fraturados, estavam úmero, fêmur e tibia esquerdas e alguns arcos costais. Também acometidos esterno, escapula direita, T12, quadril, e ossos longos contralaterais. O maior SUV captado era em lesão de ísquio esquerdo (45,8). Estavam também acometidos linfonodos cervicais, axilares, pélvicos e inguinais, regiões musculares, estômago e pâncreas. A paciente necessitou de avaliação de acometimento de sistema nervoso central, porém, devido a fratura desalinhada de fêmur, não tolerou posições em

decúbito lateral ou sedestação, sendo procedida então punção suboccipital lateral para coleta de material e infusão de quimioterapia intratecal. Após conclusão de estadiamento, iniciou-se esquema quimioterápico HyperCVAD, até o presente momento bem tolerado. **Conclusão:** Por ser um linfoma altamente agressivo, o diagnóstico e estadiamento do linfoma de burkitt deve ser rápido, incluindo exame imunoistoquímico e exames de imagem, para que se possa iniciar um tratamento a princípio curativo. As propostas de tratamento incluem principalmente quimioterapias intensificadas, por exemplo CODOX-M/IVAC ou então Hyper-CVAD, como no caso clínico. Como regra, também se avalia a invasão do sistema nervoso central com tratamento específico. Os prognósticos desses pacientes varia muito do momento diagnóstico, sendo o atraso letal. A sobrevida em 5 anos após tratamento varia entre 75 e 85%.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.739>

USO DE INIBIDOR DE BRONTOQUINASE EM RECIDIVA DE LINFOMA DA ZONA DO MANTO EM SNC: UM RELATO DE CASO

HP Filik ^{a,b}, FRC Silva ^{a,b}, IO Corrêa ^{a,b},
LZ Munhoz ^{a,b}, L Bettoni ^a, ER Passos ^a,
EMA Mattos ^b, DB Lamaison ^b, CF Gomes ^b,
LM Fogliatto ^{a,b}

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

^b Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto
Alegre, RS, Brasil

Objetivo: Relatar caso de Linfoma da Zona do Manto com acometimento e recidiva em sistema nervoso central e respectivas terapias implementadas. **Relato de caso:** F.N. 47 anos, masculino, agricultor e sem comorbidades prévias, foi encaminhado ao serviço de hematologia da Santa Casa de Porto Alegre em abril de 2019 por quadro de linfonodomegalia submandibular direita associada à cefaleia temporal esquerda e parestesia de face na mesma região. Biópsia de linfonodo axilar esquerdo confirmou doença com Ki-67 de 30% e P53 negativo (MIPI/score intermediário-alto). PET-CT de estadiamento demonstrou estágio IV com linfonodomegalias supra e infradiaphragmáticas e RNM complementar identificou alteração de sinal na medula óssea envolvendo base do crânio e calota craniana em região occipital esquerda com espessamento paquimeníngeo difuso. Imunofenotipagem de liquor confirmou presença de células B clonais. Optado pelo esquema R-HyperCVAD pela penetrância no SNC. PET interino pós C4 em janeiro de 2020 demonstrou remissão completa (Escore 1). Optado pelo seguimento da quimioterapia, em razão da indisponibilidade do TMO autólogo causada pela pandemia COVID-19. PET pós-tratamento demonstrou ausência de neoplasia, assim como a Imunofenotipagem de liquor pós último ciclo. Iniciado terapia de manutenção com rituximabe em setembro de 2021. No entanto, em abril de 2023 paciente comparece em consulta de seguimento com confusão mental e alteração de campo visual do olho esquerdo. RNM encéfalo identificou lesão temporal E medindo 4,8x3x5 cm, lesão

temporal D medindo 3,7x2 cm, causando efeito de massa sobre estruturas adjacentes com respectivo desvio de linha média. Biópsia de lesão em lobo temporal E confirmou recidiva de linfoma com expressão de 20% do P53 via IHQ. Realizado radioterapia holocraniana total 23,4 Gy com reforço de dose em lesões maiores chegando a 36 Gy durante o mês de junho de 2023. Iniciado Ibrutinibe 560 mg/dia via judicial em 22/06/23. Tomografia de crânio de controle de 20/07/23 demonstrou importante redução nas lesões expansivas junto aos polos temporais, identificando-se apenas discreto foco irregular no polo temporal E como lesão residual. **Discussão:** O envolvimento do sistema nervoso central pelo linfoma do manto é uma complicação rara (< 5%) e com prognóstico reservado, apesar da utilização de esquemas quimioterápicos de alta intensidade. Em casos de recidiva em SNC, as opções de tratamento são extremamente limitadas. Estudos de farmacocinética demonstram a capacidade do ibrutinibe atravessar a barreira hematoencefálica e se concentrar no líquido cefalorraquidiano. **Conclusão:** No caso em questão é possível observar que o inibidor de brontoquinase induziu uma resposta rápida e dramática na regressão das massas intracranianas, em concordância com dados de literatura. Em razão disso, O ibrutinibe é uma alternativa altamente eficaz para pacientes com recaída em SNC previamente expostos a quimioterapia.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.740>

LINFOMA DE ZONA CINZENTA (LZC): UM CASO RARO

TCO Gigeck, D Azuma, JPS Siqueira, JR Moraes,
TMD Gese, ABM May, AM Pires, M Higashi,
ER Mattos, LGR Barbosa

Hospital Amaral Carvalho (HAC), Jaú, SP, Brasil

Objetivos: Relatar o caso de um linfoma raro com grande desafio diagnóstico e terapêutico. **Materiais e métodos:** Coleta de dados de prontuário de paciente em seguimento no HAC. **Resultados:** Paciente masculino, 40 anos, branco, encaminhado ao serviço em abril/2023 com perda de 12 kg/4 meses associado a febre diária e tosse seca. Antecedentes de cirurgia bariátrica, sem outras comorbidades. Ao exame: hepatoesplenomegalia. TC de tórax: massa sólida peri-hilar direita 3,3x2,7cm, nódulos pulmonares, derrame pleural de grande volume bilateral e atelectasias. TC de pescoço: linfonodomegalias no pescoço à direita. TC de abdome: massa hepática central (16cm) com nódulos satélites associados, linfonodomegalias epigástricas e retroperitoneais, sinais de anasarca e ascite pequena. Biópsia de linfonodo: neoplasia hematopoiética de alto grau representada por células atípicas “Reed Stenberg-like” e por vezes anaplásicas, simulando linfoma não-Hodgkin difuso de grandes células B (LNHDGCB), componente inflamatório acessório e áreas focais de fibrose. Imuno-histoquímica positiva para CD20, CD30, CD45, LMP1, PAX5 e Ki67 90%. Sorologias negativas. Iniciado o esquema R-DA-EPOCH. PET-CT com resposta completa. Atualmente aguarda 6º ciclo de quimioterapia com melhora clínica importante. **Discussão:** O LZC apresenta-se com características clínico-laboratoriais

do LNH GCB e do Linfoma de Hodgkin (LH) clássico, apesar do pior prognóstico, comparado aos dois anteriores. A prevalência é maior em homens brancos, jovens, de 20 a 40 anos, podendo ser observado também em crianças. Aproximadamente metade dos pacientes possuem massa bulky mediastinal e a minoria envolvimento extranodal. O diagnóstico se faz necessário por biopsia excisional. A imunohistoquímica mais prevalente na LZC, mostra positividade para os seguintes: CD20, CD30, MUM1, CD79, PAX5 e Oct2. O CD30 é uma proteína da membrana celular detectável em cerca de 8% das grandes células B do mediastino primário, 20% das grandes células B difusas (LNH GCB) e 100% dos LZC. Estudos genéticos recentes sobre LZC têm sugerido que os tumores de mediastino possuam perfis genéticos semelhantes aos LH e linfomas primários de mediastino (como mutações de imunomodulação (B2M) e da via do JAK, como SOCS1, e NF- κ B, como TNFAIP3 e NFkBIA) e os tumores não-mediastinais possuam aspecto heterogêneo, com alguns possuindo mutação do TP53 e genes relacionados ao LNH GCB de centro-germinativo (KMT2D, CREBBP, BCL2) e translocações do BCL2 e BCL6, e outros não carregam essas alterações, porém com mutações do STAT6 e SOCS1. Um estudo prospectivo mostrou que nos pacientes com LZC mediastinal, o tratamento com R-DA-EPOCH levou a uma SLP e SG (com um follow up de 59 meses) de 62% e 74%, respectivamente. Um estudo recente (CHECKMATE436) com pacientes recidivados/refratários, demonstrou, no subgrupo de pacientes com LZC (10 pacientes), que a combinação do brentuximab-vedotin (anticorpo anti-CD30) associado ao nivolumab (anticorpo anti-PD1) levou a uma taxa de resposta de 70%, com SLP de 21,9 meses e SG não atingida. **Conclusão:** o diagnóstico e tratamento de LZC são desafiantes, sendo o manejo em um centro especializado em hematopatologia altamente recomendado para o diagnóstico desta doença rara.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.741>

LINFOMA BURKITT: RECIDIVA NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL E USO DE PEMETREXEDE COMO ALTERNATIVA NO TRATAMENTO

DR Leal, J Simon, IKC Simon, EV Pinto, KK Lima, OUM Pereira, TS Silva

Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS, Brasil

Introdução: O linfoma Burkitt (LB) é o tumor que surge a partir de uma célula do centro germinativo, que perde o controle da proliferação devido à ativação do gene c-myc. A resistência à apoptose é uma causa importante da falha à quimioterapia. O risco de infiltração secundária em Sistema Nervoso Central (SNC) é de 25% a 30%, podendo indicar recidiva mais agressiva, com prognóstico complexo, mas passível de ser tratada. **Objetivo:** Descrever um caso de progressão de LB em SNC e tratamento paliativo com pemetrexede. **Método:** Estudo descritivo tipo relato de caso com diagnóstico de Linfoma Não Hodgkin (LNH) de alto grau. **Resultados:** Paciente do sexo masculino, 35 anos, diagnóstico de LNH alto grau, Ki67 95%, com comprometimento de SNC ao diagnóstico, sorologia

positiva para hepatite B e sífilis, ansiedade generalizada, condiloma face e perianal. A primeira linha de tratamento foi R-DA-EPOCH (C1-C4), com últimas duas imunofenotipagens do líquido negativas. Reinterna para o C5 com quadro de confusão mental e, diagnóstico de recaída em SNC, tratado com 1 ciclo de MAD. Retorna com piora do sensorio, e progressão das lesões em SNC. Como alternativa paliativa, optou-se o uso do Pemetrexede, devido sua permeabilidade na barreira hematoencefálica, com plano de 3 infusões de 900 mg/m² a cada 3 semanas, com possibilidade de terapia adjuvante com radioterapia em SNC. Realizou um ciclo de Pemetrexede associado a dexametasona, folato e vitamina B12 para profilaxia da toxicidade do fármaco. Respondeu com regressão rápida dos sintomas neurológicos e apresentou condições de alta hospitalar. Em poucas semanas retornou com sintomas neurológicos graves, crises convulsivas, edema cerebral, evoluindo a óbito. Em um estudo prospectivo de 2017, realizado na China, com 17 pacientes tratados com Pemetrexede na mesma dose proposta, 5 casos apresentaram remissão completa, 5 com remissão parcial, 4 casos com doença estável e 3 com doença progressiva. A taxa de resposta geral foi de 58,8% e a taxa de controle da doença foi de 82,4%. Outro estudo de 2011 em Chicago, avaliou 11 pacientes com linfomas primários do SNC recidivante/refratário, onde o tratamento com Pemetrexede obteve resposta geral associada de 55% e taxa de controle da doença de 91%. **Conclusão:** O estudo realizado na China foi o primeiro ensaio clínico aplicando Pemetrexede para tratar pacientes PCNSL recorrentes e os resultados indicaram que o Pemetrexede pode ser eficaz para recorrência de PCNSL, com toxicidade moderada. Neste relato, o paciente com doença agressiva, c-Myc negativo, expressando PAX-5 (DAK-Pax5), CD20, CD3 e CD10 positivos, Ki67 de 95% e classificação Burkitt Lymphoma International Prognostic Index (BL-IPi) 2, alto grau, evoluiu para óbito, com progressão dos sintomas neurológicos após a primeira aplicação do Pemetrexede. O uso da medicação pode ser uma opção em casos complexos e com restrições terapêuticas, porém são necessários mais estudos complementares.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.742>

LINFOMA DE CÉLULAS T/NK EVOLUINDO PARA SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICA: RELATO DE CASO

CA Akiyoshi, FP Bremer, HPM Castro, I Ronch-Junior, J Pietrovicz, M Littieri, MP Queiroz-Neto, RV Andrade, T Decanini, VDMA Gonçalves

Hospital Universitário Evangélico Mackenzie (HUEM), Curitiba, PR, Brasil

Introdução: A síndrome hemofagocítica é caracterizada por hiperativação do sistema imunológico. Tradicionalmente, ocorre em população pediátrica, mas, em pacientes com infecções virais, submetidos a transfusões, com doenças reumatológicas ou linfoproliferativas, existe um risco aumentado de desenvolver a patologia. **Relato de caso:** Paciente de 63 anos, encaminhado ao pronto-socorro de hospital terciário,

apresentando quadro recorrente de cefaléia frontal e maxilar há 30 dias, febre diária aferida $> 38^{\circ}\text{C}$, sudorese noturna e emagrecimento de 18 kg em um mês. queixava-se de congestão nasal e gotejamento posterior. Evoluiu com edema em face, saída de secreção sero-hemática pela narina esquerda e presença de lesão tumoral infiltrativa em palato. Em outros serviços já havia recebido tratamento empírico com claritromicina, levofloxacino, amoxicilina e azitromicina. Realizada sinusotomia maxilar esquerda com biópsia da mucosa da cavidade nasal, seio maxilar e vestibulo-oral à esquerda. O paciente seguiu com piora progressiva e o resultado preliminar das biópsias indicaram linfoma não hodgkin de alto grau, compatível com linfoma de células T/NK extranodal, extensamente necrótico, com infiltração em tecido adiposo e glândula salivar. A imunofetipagem de medula óssea e de líquor céfalo-raquidiano não mostrou infiltração da doença nestes sítios. a pesquisa para epstein-barr vírus foi negativa. Foi iniciado o tratamento com protocolo de radioterapia diária associada a cisplatina semanal. No décimo quinto dia de tratamento, o paciente evolui com piora clínica e necessidade de suporte ventilatório. Iniciado antibiótico empírico de amplo espectro, porém houve progressão para disfunção hepática e renal. A elevação de triglicérides e ferritina, citopenias e hipofibrinogenemia associados ao quadro febril persistente confirmaram o diagnóstico de síndrome hemofagocítica. Foi iniciado etoposídeo semanal, mas o paciente evolui para o óbito. **Discussão:** O prognóstico do linfoma de células T/NK extra-nodal tipo nasal em geral é reservado. Este subtipo de linfoma tem relação etiológica com o Epstein-Barr Vírus. A raridade da doença faz com que não existam grandes estudos randomizados e um tratamento padrão bem estabelecido. Com a progressão da doença, podem surgir complicações como coagulação intravascular disseminada e síndrome hemofagocítica. A síndrome hemofagocítica é uma entidade com elevada mortalidade. a maioria dos estudos envolvendo a síndrome são extrapolados da população pediátrica, incluindo os critérios diagnósticos e forma de tratamento. **Conclusão:** A baixa frequência com que incide o linfoma de células T/NK torna necessária a abordagem do tópico para que o diagnóstico diferencial seja considerado em pacientes com sintomas compatíveis com esta patologia. sua elevada mortalidade faz com que seja uma prioridade o diagnóstico precoce para que o tratamento seja iniciado ainda em estágios iniciais.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.743>

SARCOMA HISTIOCÍTICO NO SUS: UM RELATO DE CASO

PG Jericó, LET Souza, KZ Richter, AL Enrica

Centro de Pesquisas Oncológicas de Santa Catarina (CEPON), Florianópolis, SC, Brasil

Objetivo: Descrever um caso de Sarcoma Histiocítico. **Material e métodos:** Realizada coleta de dados do prontuário de paciente atendido no Centro de Pesquisas Oncológicas de

Santa Catarina (CEPON). **Relato de caso:** Paciente masculino, 36 anos, com história de sintomas B, lesões cutâneas pruriginosas marrom-avermelhadas difusas por tronco e dobras, dor abdominal e linfonodomegalias disseminadas, com quadro clínico insidioso iniciado há 7 anos do primeiro atendimento neste serviço. Nos exames de imagem encaminhados apresentava também conglomerado linfonodal abrangendo retroperitônio e região hipogástrica. Em investigação passada, realizou múltiplas biópsias de diferentes sítios com padrões reacionais, sendo apenas a última delas positiva para neoplasia de células dendríticas foliculares, com KI-67 de 10% e painel imunohistoquímico positivo para CD45 e MUM1, e fraco para BCL2 e BCL6. Durante investigação no CEPON, paciente não apresentava infiltração medular ou alteração em análise cromossômica. Após terceiro ciclo de CHOP houve resolução de lesões cutâneas e, após 6 ciclos, a doença nodal permaneceu estável. Permaneceu assintomático durante 6 meses após tratamento quando reiniciou com quadro sistêmico e cutâneo, associado a um aumento de linfonodos abdominais em exames de reestadiamento. Contudo, a análise imunohistoquímica de nova biópsia linfonodal apresentou positividade para CD163, SMA - alfa-actina de músculo liso, com CD31 positivo focal e ALK1, CD3, CD21, CD20, CD23, CD34, CD138, Desmina, Antígeno de membrana epitelial (EMA), Proteína S100 e CK-citoqueratina AE1/AE3 negativos; achados sugestivos de Sarcoma Histiocítico. A partir daí, o paciente iniciou tratamento de segunda linha com Cladribina e demonstrou resolução de lesões cutâneas, seguindo desde então com doença nodal aguardando reavaliação. **Discussão:** O Sarcoma Histiocítico (SH) é uma neoplasia hematológica rara com poucos relatos de caso na literatura. Caracterizada por uma proliferação descontrolada de células histiocíticas de padrão ímpar, com núcleo “Pac-Man-like” e citoplasma vacuolizado, esta doença pode ter apresentação multiforme, com envolvimento local (trato gastrointestinal, pele, pulmões, linfonodos) ou sistêmico, dificultando a suspeição diagnóstica. Em análise imunofenotípica apresenta positividade para os marcadores CD68 (KP-1 e PGM-1), CD163, lisozima, CD4, entre outros, dos quais pelo menos 2 devem estar presentes para confirmação diagnóstica. Mutações envolvendo o gene BRAF V600E, a via RAS-MAPK e a ativação da via PI3K, além do gene supressor CDKN2A, são frequentemente associadas ao SH. Seu tratamento pode envolver diversas modalidades, a depender do estágio e da localização da doença. Algumas respostas promissoras têm sido observadas com o uso de inibidores de BRAF, como o Vemurafenib, e de inibidores de MEK, como o Trametinib, oferecendo novas possibilidades terapêuticas para casos específicos de SH. **Conclusão:** O tratamento do SH ainda é um desafio a ser superado na prática médica. A dificuldade de acesso aos serviços especializados e as poucas opções terapêuticas disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS) corroboram para progressão da doença e prognóstico obscuro. Sendo assim, é evidente a necessidade de segmentação terapêutica com foco na acessibilidade dos pacientes à medicação e menor taxa de internações.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.744>

RELATO DE CASO: LINFOMA MALT COM ACOMETIMENTO LIMITADO A INTESTINO DELGADO E CÓLON

ACB Edir, IS Barbosa, CC Miranda, JC Faccin, MDC Gonçalves, M Castro, PZ Rebutini, CBDS Sola, GRO Medeiros, SK Nabhan

Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brasil

Objetivo: Relatar o de caso de uma condição clínica rara de linfoma MALT com acometimento intestinal, com o objetivo de agregar conhecimento para o diagnóstico diferencial desta patologia nas lesões primárias intestinais. **Relato de caso:** Paciente masculino, 56 anos, procurou serviço de urgência devido dor lombar, dor abdominal em hipogástrio e perda ponderal de 16 kg, com 8 meses de evolução. Não apresentava sudorese noturna, febre e linfonodomegalias palpáveis. Em tomografia de abdome, havia lesão nodular expansiva sólida em fossa ilíaca direita, medindo 4.3 x 3.8 x 3.1 cm, sugestiva de lesão mesenterial primária. Apresentava hemograma e LDH normais. Realizada enterectomia segmentar com ressecção de lesão em intestino delgado, com característica infiltrativa, de 8cm de diâmetro, próximo a borda mesentérica da alça e linfadenectomia regional. O anatomopatológico e imuno histoquímica da lesão demonstravam neoplasia linfoproliferativa, com infiltração e erosão da mucosa entérica até a subserosa, com linfócitos pequenos, de aspecto monocitoides, positivo para CD20, Ki 67 de 10% e negatividade para CD5, C10 e ciclina D1, compatíveis com linfoma da zona marginal intestinal, com acometimento linfonodal adjacente. O PET-CT após o procedimento cirúrgico evidenciava aumento difuso do metabolismo em cólon transverso, esquerdo e sigmóide, com SUV máximo de 18,5 e metabolismo fisiológico nas demais regiões. Devido a extensão da lesão, com acometendo difuso do cólon, limitando a indicação de radioterapia ou cirurgia local, foi optado por iniciar quimioterapia com rituximab, ciclofosfamida, vincristina e prednisona (R-CVP). **Discussão:** O linfoma de Zona Marginal é um subtipo de Linfoma Não Hodgkin que se origina de linfócitos B presentes na zona marginal dos folículos linfoides. Inclui três subtipos, a depender do local acometido: LZM Extranodal do Tecido Linfoide Associado à Mucosa (Linfoma MALT), LZM esplênico e LZM nodal, sendo que o MALT é o mais frequente dos subtipos (70%). O local mais frequentemente acometido no Linfoma MALT é o estômago (47%) e o envolvimento colorretal é raro (17%), sendo ainda menos comum a concomitância da doença em intestino delgado e cólon. Possui comportamento indolente, em geral pouco sintomático e, quando apresenta sintomas, estes irão depender do órgão acometido, podendo se manifestar com perda ponderal, alteração do hábito intestinal e sangramento digestivo. A fisiopatologia não está bem estabelecida, acredita-se que esteja associado à estimulação antigênica crônica por autoantígenos e/ou patógenos microbianos, induzindo acúmulo de tecido linfoide, mas não possui vínculos evidentes com fatores de risco conhecidos nos demais linfomas MALT. O tratamento do linfoma MALT em geral depende do órgão acometido, podendo ser apenas com a erradicação do patógeno envolvido quando essa associação é bem estabelecida, mas no MALT intestinal, onde não há

essa associação, vai depender do estadiamento da doença. Para a doença localizada, inclui ressecção cirúrgica da região acometida e/ou radioterapia, associadas ou não à quimioterapia. Já na doença avançada, a quimioterapia é o tratamento de escolha. **Conclusão:** Este caso ilustra um caso raro de linfoma MALT com acometimento intestinal em delgado e cólon, se apresentando com um desafio diagnóstico e terapêutico.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.745>

LINFOMA EXTRANODAL DE CÉLULAS DE NK/T TIPO NASAL: RELATO DE CASO

ASA Silva, MESE Sá, GSD Cortez, MFH Costa, JO Vieira, MC Araújo, MP Cesar, EMS Thorpe, ACC Lopes, AQMS Aroucha

Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), Recife, PE, Brasil

Introdução: O linfoma extranodal de células de NK/T tipo nasal é um linfoma agressivo geralmente associado com infecção pelo Epstein-Barr vírus, com predileção racial e geográfica para países latinos e asiáticos. **Relato:** paciente sexo masculino, 81 anos, trazido pelos familiares para investigação de anemia, com quadro clínico de sangramento nasal, sem sinais ou sintomas B associados. De antecedentes, presença de hipertensão arterial sistêmica, tabagismo, etilismo e demência senil. À admissão, apresentava anemia (hemoglobina 10,8 g/dL) normocítica e normocrômica, com velocidade de hemossedimentação de 78 mm/1 hora, sem alterações de ureia, creatinina, lactato desidrogenase, ionograma, coagulograma, eletroforese de proteínas, enzimas hepáticas ou canaliculares. Anti-HBs foi reagente, às custas de anti-HBc IgG (sendo IgM negativo). Tomografia de seios de face evidenciou lesão expansiva sólida na fossa nasal direita, ovalada, relacionada ao corneto inferior, obliterando meato inferior e medindo cerca de 2,8x2,0x1,5cm, sem sinais de invasão de estruturas adjacentes, margeando borda interna da narina direita. Posterior realização de biópsia da lesão nasal mostrou achados morfológicos que, associados ao perfil imuno-histoquímico, favoreceram o diagnóstico de linfoma extranodal de células de NK/T tipo nasal. Mediante este diagnóstico, os exames de estadiamento foram realizados: biópsia de medula óssea sem infiltração neoplásica e PET-CT com Deauville 5 (linfonodos axilares esquerdos de até 10 mm com SUV 5,9 e lesão óssea em fêmur esquerdo com SUV 22,3). Havia, ainda, alterações no trabeculado ósseo com áreas escleróticas em pelve, à direita, sugerindo doença de Paget, com várias áreas osteoarticulares degenerativas. Ecocardiograma transtorácico mostrou disfunção diastólica tipo I, remodelamento concêntrico de ventrículo esquerdo de grau discreto, dilatação de aorta ascendente de 3,7 cm, insuficiência aórtica discreta e alterações valvares senis, sendo a fração de ejeção do ventrículo esquerdo 67%. Como paciente debilitado clinicamente e sem performance para tolerar quimioterapia intensiva, optado por tratar com radioterapia na dose de 30Gy/10Fx (totalizando 10 sessões). **Discussão/Conclusão:** este caso ilustra uma doença agressiva que acometeu paciente idoso sem condições clínicas de tolerar terapias com finalidades

curativas (quimioterapia intensiva e transplante de medula óssea), sendo optado por realização da radioterapia, cuja taxa de recaída é alta para este subtipo de linfoma.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.746>

INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA GRAVE ENTRE ACALABRUTINIBE E ESCITALOPRAM EM PACIENTE COM LINFOMA DO MANTO: RELATO DE CASO

LFE Santana, LBD Santos, LV Oliveira, NA Leite, RML Borges, MBV Lima

Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES), Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA, Brasil

Introdução: Acalabrutinibe é um inibidor de tirosina quinase de Bruton (iBTK), de segunda geração, indicado para algumas neoplasias de células B. Alguns dos eventos adversos do iBTKi decorre da inibição fora do alvo de receptores, como das quinases da família TEC. Os iBTK de 2° geração tem maior especificidade, menor inibição fora do alvo e melhor perfil de segurança, quando comparado aos de 1° geração. O caso clínico descrito ratifica os riscos associados a polifarmácia, que favorece reações adversas através de interações medicamentosas. **Relato de caso:** Paciente masculino, 86 anos, portador de Linfoma de Células do Manto recidivado, cursou com disfagia por lesão neoplásica extensa em orofaringe e traqueia. Devido risco de obstrução de vias aéreas foi realizado COP citorredutor, com redução de mais de 50% das lesões. Posteriormente foi optado, devido idade, fragilidade e comorbidades, por iniciar Acalabrutinibe. Após 8 dias de IBTK, paciente evoluiu com lesões equimóticas em braços, com evolução progressiva, erupção purpúrica extensa, endurecida e confluenta com edema subcutâneo, afetando toda extensão de membro superior direito. O quadro motivou internação por suspeita de isquemia. Diagnósticos diferenciais incluíram doenças autoimunes, infecção e vasculite. Exames de imagem afastaram fatores trombóticos e compressivos. Autoanticorpos, coagulograma e bioquímica sem alterações. Sem resposta à antibioticoterapia empírica. Descartada outras causas, a manifestação cutânea foi caracterizada como evento adverso não hematológico ao IBTKi agravado pelo uso de escitalopram. **Discussão:** Efeitos colaterais dos IBTK são o principal motivo de descontinuidade no primeiro ano, o que pode se traduzir em sobrevidas globais e livres de progressão menores. Eventos dermatológicos são caracterizados por hematomas, infecções/erupções, foliculite, paniculite. As toxicidades cutâneas são comuns, entretanto a maioria dos casos são leves. A frequência de eventos dermatológicos é de 23-33%; 31-39% e 43% respectivamente para Ibrutinibe, Acalabrutinibe e Zanubrutinibe. Neste caso a biópsia de pele evidenciou apenas dermatoporose e atrofia epidérmica, comuns em idosos, susceptível a hematomas dissecantes profundos. Associa-se à inibição de TEC quinases, alterando sinalização de receptores plaquetários, como glicoproteína VI e fator de

von Willebrand. O escitalopram também inibe a agregação e ativação plaquetária. Ambos são metabolizados pela enzima CYP3A4. A interação entre estes fármacos, apresenta categoria de risco grau C, devendo ser monitorizado pelo potencial de aumentar o efeito anti-plaquetário, contudo não foi descrito se o compartilhamento da via de metabolização possa alterar o nível sérico do Acalabrutinibe, potencializando os seus eventos adversos ou apenas a ação antiplaquetária das drogas justificaria apresentação clínica no caso relatado. Considerando risco-benefício, optou-se por manter Acalabrutinibe e substituir escitalopram por outra classe. O paciente evoluiu com absorção progressiva do hematoma e sem recorrência de lesões. **Conclusão:** O caso clínico destaca evento adverso cutâneo exuberante pela associação do acalabrutinibe com Escitalopram. A ocorrência de interações medicamentosas como a descrita chama atenção da necessidade de conhecer o perfil de farmacocinética e farmacodinâmica das drogas, como subsídio na reconciliação medicamentosa.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.747>

A IMPORTÂNCIA DA BIÓPSIA NO MANEJO DOS LINFOMAS ENTRE DEMAIS NEOPLASIAS: RELATO DE CASO

ML Soares^a, ACS Rocha^a, AVC Oscar^a, JW Ferreira^a, JS Gomes^a, LQED Vale^a, RM Bastos^a, RS Ferreir-Júnior^a, SL Mesquita^a, GF Silva^b

^a Universidade Federal do Maranhão (UFMA), São Luís, MA, Brasil

^b Hospital do Câncer Aldenora Bello (HCAB), São Luís, MA, Brasil

Introdução/Objetivos: O linfoma não Hodgkin tem como um dos subtipos mais recorrentes o linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), atingindo principalmente indivíduos a partir de 60 anos. Clinicamente, o paciente pode apresentar linfonodos aumentados, dor persistente e perda de peso. Na suspeita de recaída ou refratariedade, é sempre importante realizar uma nova biópsia para confirmar que se trata da mesma doença originalmente tratada, uma vez que podemos encontrar pacientes com neoplasias concomitantes e isso muda a trajetória deste paciente, bem como impacta na decisão terapêutica. **Material e métodos:** Foi realizada uma revisão do tema em literatura na base de dados do PUBMED e do SciELO e relato de 1 caso a partir do levantamento de dados no prontuário após autorização do paciente. **Resultados:** Paciente J.N.S, 71 anos, sexo masculino encaminhado do serviço de endocrinologia ao diagnosticar um linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) na biópsia de linfonodo cervical direito durante estadiamento de carcinoma papilífero tireoideano. A imunohistoquímica confirmou ser LDGCB com possibilidade de double hit com ki67 de 90%. O paciente apresentava sintomas B, era coronariopata com histórico de revascularização cardíaca e aneurisma de VE, além de

diabético. O estadiamento foi IVB, feito a partir de PET CT. Ademais, não apresentava alterações em hemograma, mas os resultados do anti HBs e anti HBc se mostraram positivos iniciando profilaxia com entecavir. Foram realizados 6 ciclos de R-CHOP. Ao fim do 6º ciclo de quimioterapia, foi realizado novo PET com persistência da captação em linfonodos supraclaviculares. Foi realizada biópsia destes linfonodos que confirmou ser metástase do carcinoma papilífero tireoidiano sem outras evidências de persistência do LDGCB. O paciente foi encaminhado para endocrinologia e oncologia para tratamento com iodoterapia e tireoidectomia. Durante seguimento, após 6 meses do tratamento do carcinoma de tireóide, foi notada icterícia e realizada investigação que identificou lesão infiltrativa na cabeça do pâncreas e lesão hepática sugestiva de comprometimento secundário. O paciente foi submetido a biópsia e que identificou adenocarcinoma ductal do pâncreas. Ao estadiamento, foi observada metástase pulmonar e optado pela equipe de oncologia por tratamento com quimioterapia. **Discussão:** O LDGCB é um subtipo de linfoma não Hodgkin (LNH) cujo tratamento até hoje é realizado com R-CHOP e com remissão em cerca de 75% dos pacientes tratados. Na evidência de persistência da doença nos exames de imagem de avaliação de resposta, é sempre recomendado realizar nova biópsia da lesão residual a fim de documentarmos que se trata de refratariedade. Esta situação traz consigo um prognóstico mais reservado e indicação em alguns casos de tratamento com transplante de medula óssea. **Conclusão:** A realização das biópsias foram fundamentais para a diferenciação das doenças oncológicas no caso relatado. O LDGCB foi tratado com sucesso com o protocolo R-CHOP, resultando na remissão da doença. No entanto, durante o seguimento, foram identificados carcinoma papilífero tireoidiano e adenocarcinoma ductal do pâncreas, demonstrando a complexidade das interações entre diferentes tipos de neoplasias nestes pacientes. Este caso ressalta a importância de abordagens multidisciplinares e exames detalhados para garantir um diagnóstico e tratamento adequados em pacientes com neoplasia.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.748>

ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA DOS DIAGNÓSTICOS DE LINFOMA NÃO-HODGKIN DIFUSO NA REGIÃO NORDESTE DO BRASIL NO PERÍODO 2013-2022

LAV Oliveira, BB Siqueira, EG Silva,
EPM Carvalho, GPFC Ramos, JVD Ribeiro,
MAC Lima, RG Brito, SGS Bezerra, VJ Fernandes

Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife,
PE, Brasil

Objetivo: Esse trabalho busca descrever a epidemiologia de tal enfermidade na região nordeste do país e suas respectivas distribuições por sexo e faixa etária, entre as unidades federativas da região e as modalidades terapêuticas adotadas, entre

os anos de 2013 e 2022. **Material e estudo:** Efetuou-se um estudo descritivo transversal acerca dos diagnósticos de linfoma não-Hodgkin difuso na região nordeste do país entre 2013-2022. A obtenção de dados ocorreu por meio do Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS). Foram filtradas e combinadas as informações: sexo, faixa etária, região do diagnóstico, unidade federativa do diagnóstico e modalidade terapêutica. **Resultados:** Entre 2013 e 2022, foram relatados cerca de 9.546 diagnósticos de Linfoma não-Hodgkin difuso na região nordeste do país (22,9% do total de diagnósticos no país), a terceira região com maior concentração de Linfoma não-Hodgkin difuso no país, ficando atrás da região sudeste, com 17.465 casos e da região sul com 10.583 casos. O estado da região nordeste, a qual há predomínio da patologia é o Ceará, com 1.898 casos diagnosticados (19,8% do total de casos da região). Em relação ao sexo, há um predomínio masculino em todas as regiões, dentre a região nordeste número de diagnóstico de Linfoma não-Hodgkin difuso em homens foi de 5.321 (56,2%) e mulheres 4.225 (43,8%). Ademais, em relação à idade há um maior predomínio maior com o passar dos anos, e majoritariamente na população idosa, o maior pico ocorre entre 60 a 64 anos, com 1.006 casos diagnosticados (10,6%). Quanto às modalidades terapêuticas adotadas no nordeste, a quimioterapia foi a mais prevalente, sendo responsável por 8.401 dos tratamentos realizados (88%). Importante ressaltar que houveram, na região nordeste, 757 casos onde não há informação do tratamento utilizado (7,93%). **Discussão:** No Brasil, o Nordeste, apesar de ser a segunda colocada quanto à população absoluta, é a terceira região com mais diagnósticos de linfoma não-Hodgkin difuso, ficando atrás do segundo lugar (região Sul) por pouco mais de mil casos. Quanto à análise por sexos, seguindo os parâmetros das demais, essa neoplasia é mais diagnosticada no sexo masculino e na faixa etária de 60 a 69 anos. Quanto ao tratamento, a quimioterapia é a modalidade mais realizada. De modo mais específico, ao analisar os estados nordestinos, o Ceará ocupa a primeira posição quanto ao número de diagnósticos (1.898), sendo seguido de perto por Pernambuco (1.848) e Bahia (1.779). **Conclusões:** O período analisado mostrou 41.703 diagnósticos de linfoma não-Hodgkin difuso realizados no Brasil, sendo 9.546 (22,9%) desses na região Nordeste e a sua maioria no estado do Ceará. Cabe destacar ainda, que dentre os nordestinos, tal neoplasia foi mais diagnosticada na faixa etária dos 60 aos 69 anos. O perfil epidemiológico também apresentou os homens com maior número de diagnósticos. Por fim, a quimioterapia foi a principal medida de tratamento empregada (88,0% dos casos), no entanto, 7,93% dos pacientes não tiveram a abordagem informada, sendo necessário identificar o motivo para isso, se evasão, impossibilidade de tratamento ou óbito. Por fim, vale destacar que os idosos merecem uma atenção maior na investigação por linfoma não-Hodgkin difuso, visto que eles representam 41,47% dos casos.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.749>

MIELOMA MÚLTIPLO

GAMOPATIA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO INDETERMINADO (GMSI) E OSTEOPOROSE: DESAFIOS DIAGNÓSTICO

MACF Fernandes^a, LHC Fernandes^b,
FCF Pimenta^a, MB Pimenta^a, MMP Castro^b,
MI Fernandes^a, MBF Pimenta^a,
VLFA Figueiredo^b, AC Fernandes^c

^a Faculdade de Medicina Nova Esperança
(FAMENE), João Pessoa, PB, Brasil

^b Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João
Pessoa, PB, Brasil

^c Hospital Napoleão Laureano, João Pessoa, PB,
Brasil

Introdução: A gamopatia monoclonal de significado indeterminado (GMSI) é uma doença proliferativa clonal pré-maligna de células plasmáticas clinicamente assintomática. É definida pela presença de uma proteína monoclonal sérica (proteína M) na concentração até 3 g/dL, medula óssea com plasmócitos monoclonais inferior a 10% e ausência de lesão de órgão-alvo (lesões ósseas líticas, anemia, hipercalcemia, insuficiência renal, hiperviscosidade) relacionadas ao processo proliferativo. **Metodologia:** Relato de caso de paciente com GMSI com duas fraturas patológicas em coluna vertebral em menos de dois anos causando desafios ao diagnóstico sobre a real etiologia do processo patológico. **Relato de caso:** Paciente de 71 anos, feminina, em 11/2019, sofreu lipotimia, seguido de discreto trauma contuso que resultou fratura em D10. Por entender que se tratava de trauma de baixa energia solicitado exames de investigação. Eletroforese de proteína: pico monoclonal 1,0 g/dL (13,9%), Cadeias leves livres k: 12,9 L: 5,62 R: 2,30, mielograma: 3% de plasmócitos, Imuno fixação sérica: IgG/Kappa, Imuno fixação urinária: ausência de proteína monoclonal, B2 microglobulina: 2,15. Biópsia de medula óssea e imuno-histoquímica: Linfoplasmocitose intersticial reacional. Ressonância magnética de corpo inteiro: Fratura do platô vertebral superior de D10. Não apresentava anemia ou alteração da função renal ou hipercalcemia. Conclusão do diagnóstico foi GMSI. Em 06/2022, apresentou nova fratura, sendo essa espontânea, em L4, mantendo-se sem anemia, ou alteração da função renal ou de cálcio. Realizado densitometria óssea que revelou osteopenia em colo femoral com -1,8 DP. Eletroforese de proteína pico 1,2 g/dL -15%, cadeias leves livres com relação de 1,6, Mielograma: 6% de plasmócitos, imunofenotipagem da medula óssea: 0,8% de plasmócitos monoclonais. Tomografia de corpo inteiro em baixas doses 15/08/22 + Ressonância magnética 22/08/22: revelaram aspecto degenerativo difuso ósseo com osteófitos, protusões discais e as duas fraturas anteriormente descritas, D10 que ocorreu em 2019 e em L4 ocorrida em 2022. **Conclusão:** após avaliação detalhada das imagens, verificou-se que as características das fraturas eram de insuficiência óssea decorrente de osteoporose, inclusive na tomografia tinham sinais bem

sugestivos de baixa massa óssea. O avançado grau de osteoartrite é capaz de superestimar a massa óssea através da densitometria, falseando o resultado. A paciente vem realizando tratamento para Osteoporose e acompanhando o quadro de GMSI.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.750>

O USO DE INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL COMO APOIO NA DETECÇÃO DE ANOMALIAS EM TESTES DE TRIAGEM PARA MIELOMA MÚLTIPLO

JC Silva

Diagnósticos do Brasil (DB), São José dos Pinhais,
PR, Brasil

Objetivos: A Inteligência Artificial está transformando a saúde sendo possível aplicar soluções que facilitam e integram diagnósticos. Este estudo visa realizar a comparação através de software de Inteligência artificial e inspeção visual de análises de laboratório para detecção de distorções e picos monoclonais em testes de eletroforese de proteínas. **Material e métodos:** Pesquisa realizada em um laboratório de apoio de grande porte, em metodologia de Capilaridade utilizando um software de Inteligência Artificial que utiliza regras quantitativas e avaliação morfológica para discriminar entre padrões de eletroforese de proteínas séricas normais e anormais. Realizado em uma rotina de 509 amostras analisadas no laboratório em 06/06/2023. **Resultados:** Em avaliação a 509 amostras ao aplicar-se o software de inteligência artificial a rotina fora classificada como: 58,0% dos resultados normais e 42,0% dos resultados considerados anormais. Em inspeção visual da mesma rotina por analista de laboratório ocorreu a seguinte classificação: 92,1% das amostras considerada normal e 7,9% anormal. Em correlação de amostras consideradas anormais para avaliação software e analista obteve-se 100% de sensibilidade para detectar proteínas monoclonais, ou seja dentro do percentual classificado como anormal pelo software encontraram-se todas as amostras classificadas como anormais pela leitura de analista. **Discussão:** Inicialmente foi encontrado pelo software 58,0% de resultados normais quais todos tiveram sua normalidade confirmada pela inspeção de analista, neste mesmo formato pode ser confirmado que dentro do padrão de 42,0% de resultados apontados como anormais pode-se encontrar todos os 7,9% de resultados considerados anormais pela avaliação de analistas. **Conclusão:** Este estudo demonstra que a Inteligência Artificial pode atuar como uma forte ferramenta de apoio analítico podendo filtrar resultados e direcionar o analista para casos que necessitem de um olhar crítico, agregando benefícios como diminuição de tempo na liberação de resultados e otimização de rotina quando aliado a experiência profissional e vivência do laboratório clínico.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.751>

A INIBIÇÃO FARMACOLÓGICA DO EIXO IGF1R/IRS INDUZ EFEITOS ANTINEOPLÁSICOS EM MIELOMA MÚLTIPLO

GN Queiroz^a, KC Lima^b, LBL Miranda^a, EM Rego^b, F Traina^c, JA Machado-Neto^a

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

^b Laboratório de Investigação Médica em Patogênese e Terapia Dirigida em Onco-Imuno-Hematologia (LIM-31), Departamento de Clínica Médica, Divisão de Hematologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP, Brasil

^c Departamento de Imagem Médica, Hematologia e Oncologia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

Objetivo: O mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia hematológica caracterizada pela proliferação clonal de plasmócitos malignos que causam hipercalcemia, anemia, lesões osteolíticas, insuficiência renal, imunossupressão e apresenta altas taxas de recaída. O IGF1 induz proliferação e efeitos antiapoptóticos através da via PI3K/AKT e MAPK, mesmo em modelos de MM independentes de IL6, indicando que o eixo IGF1R/IRS1 desempenha um papel importante no desenvolvimento e progressão da doença. NT157 é um composto sintético que leva à inibição a longo prazo da sinalização IGF1R-IRS1/2. No presente estudo, nós avaliamos os níveis de expressão dos genes envolvidos no eixo IGF1/IGF1R/IRS1-2 em uma coorte de MM, assim como caracterizamos os efeitos da inibição farmacológica desta via, com NT157, em modelos celulares da doença. **Material e métodos:** Os dados de expressão de IGF1, IGF1R, IRS1 e IRS2 foram derivados de banco de dados AmaZonia! 2008. Análise do escore de dependência gênica foram gerados para 20 linhagens celulares distintas de MM pelo DepMap e obtidos do banco de dados MyeloDB. As linhagens celulares de MM, MM1.S, MM1.R, U266 e RPMI 8226, foram utilizadas. A viabilidade celular foi avaliada por ensaio de MTT, a clonogenicidade pelo ensaio de formação de colônias, a apoptose por citometria de fluxo e anexina V/PI e as vias de sinalização por Western blotting. Os testes de Spearman, Mann-Whitney ou ANOVA foram utilizados conforme apropriado. Valores de $p < 0.05$ foram considerados significativos. **Resultados:** Os níveis de RNAm de IGF1 e IRS1 foram aumentados nos pacientes com MM, enquanto os níveis de IGF1R e IRS2 foram reduzidos ($p < 0.05$). Foi observada uma correlação positiva entre os níveis de IGF1R e IRS2 ($r = 0.38$, $p = 0.03$). A fosforilação de IGF1R foi observada nas células MM1.S e MM1.R, sendo a expressão do receptor observada também nas células RPMI 8226. A expressão de IRS1 foi observada em todas as linhagens celulares. A expressão de IRS2 foi observada nas células MM1.S, MM1.R e RPMI 8226. O escore de dependência foi 0.032 para IGF1, -0.519 para o IGF1R, -0.503 para o IRS1 e -0.455 para o IRS2. O tratamento com NT157 reduziu de forma dependente de tempo e de concentração a viabilidade celular de todos os modelos avaliados. Foram observadas também redução dependente de

concentração da formação de colônias e indução de apoptose nas células de MM ($p < 0.05$). No cenário molecular, o NT157 induziu marcadores de apoptose (clivagem de PARP1), dano em DNA (γ H2AX) e estresse celular (p-ERK1/2) e reduziu proteínas associadas à síntese proteica (p-RPS6) em células MM1.S e U266. Em células MM1.S foi observada uma redução da fosforilação de IGF1R, STAT3 e STAT5. Os níveis de IRS1 foram reduzidos em células U266. **Discussão e conclusão:** A eixo de sinalização IGF1/IGF1R/IRS é diferencialmente ativado em células de MM, sendo que a análise de dependência gênica sugere que a presença do receptor e das proteínas adaptadoras intracelulares são mais importantes que o IGF1 autócrino, provavelmente que esse pode ser obtidos de fontes parácrina. A inibição farmacológica do IGF1R/IRS1 apresentou efeitos antineoplásicos marcantes em modelos celulares de MM. A análise molecular, sugere uma maior complexidade da ação do NT157 frente ao repertório de alvos expressos em cada modelo celular e merece futuras investigações. **Apoio:** FAPESP, CNPq e CAPES.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.752>

TECLISTAMAB IN RELAPSED OR REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA (RRMM): MAJESTEC-1 SUBGROUP ANALYSIS BY LINES OF THERAPIES

NWCJV Donk^a, R Popat^b, L Rosiol^c, B Besemer^d, JM Lopez^e, D Trancucci^f, R Verona^g, T Stephenson^g, K Chastain^f, N Bahlis^h

^a Amsterdam University Medical Center, Vrije Universiteit Amsterdam, Amsterdam, Netherlands

^b University College London Hospitals, NHS Foundation Trust, London, United Kingdom

^c Hospital Clínic de Barcelona (IDIBAPS), Barcelona, Spain

^d University of Tuebingen, Tuebingen, Germany

^e Hematología Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain

^f Janssen Research & Development, Raritan, United States

^g Janssen Research & Development, Spring House, United States

^h Arnie Charbonneau Cancer Institute, University of Calgary, Calgary, Canada

Background: Teclistamab is the first approved off-the-shelf BCMA $\times$ CD3 bispecific antibody, with personalized weight based dosing, for the treatment of patients (pts) with RRMM based on data from the pivotal phase 1/2 MajesTEC-1 study (NCT03145181/NCT04557098). Moreau et al (NEJM 2022) reported rapid, deep, and durable responses: overall response rate (ORR) was 63% (39% $\geq$ complete response [CR] rate), with a median duration of response (mDOR) of 18.4 mo, and median progression-free survival (mPFS) of 11.3 mo after a median follow-up (mFU) of 14.1 mo. This subgroup analysis of MajesTEC-1 reports the overall safety and efficacy of RRMM patients who received 2-3 prior lines of therapy vs. patients with 4 or more prior lines of therapies, with extended follow-

up of 23 months. **Methods:** Eligible pts were aged ≥ 18 y, had documented MM (per IMWG 2016 criteria), and had received ≥ 3 prior lines of therapy (LOT), including a proteasome inhibitor, an immunomodulatory drug, and an anti-CD38 antibody. Prior BCMA-targeted therapy was not allowed in this cohort. The primary endpoint was ORR (assessed per IMWG 2016 criteria by independent review committee). AEs were graded per CTCAE v4.03. Cytokine release syndrome (CRS) and immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS) were graded per ASTCT guidelines. Safety was reported in the overall population and efficacy was evaluated in patients who received 2–3 prior lines of therapy (≤ 3 LoT) vs. patients who received more than 3 prior lines of therapies (>3 LoT). **Results:** As of Jan 4, 2023, 165 pts had received teclistamab at the RP2D (median age, 64 y; 58% male; 26% high-risk cytogenetics; 12% International Staging System stage III). Pts had a median of 5 prior LOT (range, 2–14). 43 patients received ≤ 3 prior LoT and 122 patients received >3 prior LoT. In patients with ≤ 3 and >3 prior LOT; 58.1% vs. 84.4% pts were TCR and 46.5% vs. 78.7% pts were penta-drug exposed respectively. At 23 mo mFU, patients with ≤ 3 and >3 prior LOT achieved an ORR of 74.4% with 58.1% of patients achieving $\geq$ CR vs. 59% with 41% of pts achieving $\geq$ CR; the mPFS was 18.1 mo (95% CI, 13.8–26.9) vs. 9.7 mo (95% CI, 6.4–13.1), and the mOS was 25.9mo (95% CI, 18.3–NE) vs. 17.7 mo (95% CI, 12.2–NE), respectively. In the overall population, Hematologic AEs (any grade [gr]/gr 3/4) included neutropenia (72%/65%), anemia (55%/38%), thrombocytopenia (42%/22%), and lymphopenia (36%/35%). Infections occurred in 80% of pts (55% gr 3/4); key infections included respiratory (58%), COVID-19 (29%), other key viral (12%), GI (9%), fungal (6%), PJP (4%), and hepatitis B (0.6%). CRS occurred in 72% of pts (0.6% gr 3; no gr 4/5); 5 (3%) pts reported 9 ICANS events (all gr 1/2; all resolved). 1 pt in phase 1 required a teclistamab dose reduction due to neutropenia. 7 treatment-related deaths have occurred (4 due to COVID-19). Of the 47 pts who remain on study, -90% have received Q2W dosing. **Conclusions:** With a 23 mFU, these data support teclistamab as a safe and effective therapeutic option for RRMM patients. The subgroup of less heavily treated patients (≤ 3 prior LoT) demonstrates even better PFS and complete response rate results than those patients in later lines of treatment (>3 prior LOT). **Funding:** The development of this study was funded by Janssen Research & Development.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.753>

REAL-WORLD TREATMENT PATTERNS AND OUTCOMES IN PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA WITH AT LEAST ONE PRIOR THERAPY IN BRAZIL

A Maiolino^a, M Capra^b, PL Lin^c, T Rajput^d, HS Friedman^e, C Tekle^c, P Bueno^f, E Carmo^f, A Freitas^f, F Magro^f

^a Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) and Instituto Americas, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^b Centro Integrado de Hematologia e Oncologia, Hospital Mãe de Deus, Porto Alegre, Brazil

^c Sanofi, Cambridge, United States

^d Sanofi, Hyderabad, Telangana, India

^e DataMed Solutions LLC, New York, United States

^f Sanofi, São Paulo, Brazil

Objectives: The treatment landscape for relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) has witnessed a paradigm shift over the last decade, and several therapeutic options are now available in Brazil. However, approval and access to new treatments may be delayed, potentially impacting patient (pt) outcomes. This study assessed real-world (RW) treatment patterns and outcomes of pts with RRMM to understand the current treatment landscape and unmet needs in Brazil. **Material and methods:** This retrospective, cross-sectional chart review included pts with RRMM who initiated a second-line (2L) or third-line (3L) MM-specific treatment regimen between 01-Jan-2015 and 31-Dec-2020. Physicians (N =50; mean practice duration: 11 months [m]; spent at least 60.0% of their time in pt care; practiced in the private sector: 56.0%; practiced in private and public sectors: 42.0%; practiced in the public sector: 2.0%) managing at least 10 MM pts for previous 12 m contributed data from pt charts via a structured data collection form. The International Centralized Institutional Review Board approved this study. Data on demographics, clinical characteristics, treatment patterns, and overall survival (OS) were collected and analyzed. **Results:** Of the included 133 pts (mean [SD] age at first RRMM diagnosis: 64.3 [10.1] years; male: 58.7%), most had moderate-to-good performance status based on Eastern Cooperative Oncology Group scores (Grade 1: 57.9%; Grade 2: 26.3%); reported Stage 2 (40.0%) and Stage 3 (45.9%) disease based on the International Staging System and low comorbidity burden (Charlson Comorbidity Index: mean [SD]: 2.8 [1.4]). Anemia (79.0%) and bone lesions (60.9%) were the most common reported symptoms, followed by hypercalcemia (42.9%) and renal failure (33.8%). Nearly one-third of pts (n/N =30/100; 30.0%) reported high-risk cytogenetic status. Bortezomib (BOR) and lenalidomide (LEN)-based regimens were the most used first-line (1L) therapy in non-stem cell transplant (SCT) pts (BOR+cyclophosphamide+dexamethasone [VCd, 25.0%], LEN [R, 18.8%], V+thalidomide+d [VTd, 8.8%]) and as 1L induction therapy (VCd [32.1%], VRd [15.1%], VTd [9.4%]) in SCT pts. LEN and thalidomide-based regimens (37.7% each) were used as maintenance therapy in 1L. Daratumumab (DARA)- and carfilzomib (CARF)-based regimens were most utilized in 2L (DARA+R+d [DRd, 20.9%], CARF+R+d [KRd, 18.6%], DVd [13.2%]) and in 3L (DRd [19.7%], KRd [18.4%], Kd/LEN [7.9% each]). Among pts with private health insurance, 18.8% were LEN-refractory. Median (interquartile range [IQR]) duration of treatment for 1L (SCT induction), 2L, and 3L were 4.6 (3.2–5.8), 7.3 (5.0–16.0) and 8.0 (3.0–13.0) m, respectively. Nearly 60.0% of pts initiating 2L experienced disease progression. Majority of pts (65.1%) were alive at the time of study. Among pts who had died (35%; n =45), the median OS since 2L initiation was 20.5 m. **Discussion:** Treatment patterns observed were consistent with previous RW studies, with significant use of BOR- and LEN-based regimens noted in 1L and newer therapies in 2L and 3L. The generalizability of study findings may be limited due to the small sample size. **Conclusion:** A high proportion of patients with lenalidomide refractoriness and short duration of

treatment underscores the unmet need for improved access to more effective treatment options for pts with RRMM in Brazil.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.754>

AVALIAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DOS PACIENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO, NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA

JP Resende, SDB Silva, E Pitaluga, NS Lira,
GC Pereira, NCS Misael, FQ Bastos, MHS Durães,
FD Xavier

Hospital Universitário de Brasília (HUB),
Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil

Introdução: O Mieloma Múltiplo (MM) corresponde a 1% de todos os cânceres e a aproximadamente 10% de todas as neoplasias hematológicas, com uma mediana de idade ao diagnóstico de 65 anos. Há poucos dados de estudos brasileiros. O presente estudo objetiva apresentar os resultados epidemiológicos e clínicos dos pacientes com MM tratados no Hospital Universitário de Brasília (HUB/UNB-EBSEH), desde a abertura da Unidade de Hematologia e Hemoterapia (UHH) em novembro de 2014 até julho de 2023. **Método:** Todos os pacientes que chegaram na UHH foram avaliados (n = 92). Foi feita coletados dados em prontuário eletrônico (AGHU) e sistema eletrônico de exames laboratoriais (COMPLAB). Foi feita a análise estatística dos dados utilizando-se o programa STATA® 12.0. **Resultados:** Foram excluídos pacientes que trataram em outro serviço e MM assintomático, resultando num N = 75 pacientes. Nesse houve 26 óbitos (34,7%). A mediana de idade ao diagnóstico foi 62,3 anos (27,7-87,2). Apesar de 78,7% dos pacientes serem elegíveis para transplante autólogo (ATMO) por idade, só 54/75 (72%) eram por comorbidades e idade, 61,3% eram homens. Ao diagnóstico 62,7% tinham Hb < 10 g/dL, 24% hipercalcemia, 26,7% CR > 2; 80% doença óssea detectável por imagem, 24% infiltração medular > 60%, 21,3% eram maiores que 75 anos, 13,3% necessitaram hemodiálise, 9,3% DS I, 5,3% DSII e 85,3% DS III, ISS foi avaliável em 42 pacientes, sendo 14,3% I, 33,3% II e 52,38% III. Nos pacientes elegíveis 40/54 (74%) iniciaram CTd, 11/54 (20,4%) VCD, 2/54 (3,7%) VTd e 1/54 VRd. Nos pacientes inelegíveis 13/21 (61,9%) iniciaram VMP, 4/21 (19%) MP e 1/21 VCD, 2/21 VMP e 1/21 TD. Após a 1ª linha 23/75 (30,7%) alcançaram ≥VGPR e 53/75 (70,7%) ≥RP. No elegível, as taxas de resposta foram 16/54 ≥VGPR (29,6%) e 38/54 (70,4%) ≥RP. No inelegível, as taxas de resposta foram 7/21 ≥VGPR (33,3%) e 15/21 ≥RP (71,4%). Nos 23 pacientes que realizaram TMO autólogo em 1ª linha as taxas de resposta foram 16/23 ≥VGPR (69,6%) e 18/23 ≥RP (78,3%). Demonstrando um aprofundamento da resposta de 40,3% ≥VGPR e 7,9% na RG. 20/75 pacientes fizeram manutenção. Dos 23 transplantados em 1L, 17 (73,9%) fizeram manutenção: 5,9% Lena, 58,8% BTZ e 35,3% tal; e 26% não fizeram manutenção. Dos 54 pacientes elegíveis ao ATMO, 23 em primeira linha (42,6%) e 7 (13%) realizaram após a 1L. No total, 55,5% fizeram ATMO em algum momento. A mediana de sobrevida

global (SG) foi de 44,2 meses (SG 5 anos 49,4%), sendo 44,2 meses no não-elegível, 63,6 meses no elegível, 42,7 meses no elegível que não fez ATMO em 1L e 63,6% no elegível que fez ATMO em 1L. A mediana de SG por quimioterapia de 1ª linha foi MPT 71,6 meses, MP 29,6m, CTD 42,7 meses, VMP 10,6 meses. A mediana de sobrevida livre de progressão para 1ª linha foi 23,4 meses, sendo 23,5 meses no elegível e 22,5 meses no e do não-elegível. Mediana de PFS1 no elegível que não fez ATMO foi de apenas 12,2 meses, enquanto que no que fez ATMO foi 33,9 meses. A mediana de PFS1 do CTd foi 33,9 meses para quem fez ATMO em 1L e 12,2 meses para quem não fez. **Conclusão:** Os resultados demonstram ainda um baixo uso de bortezomibe em 1ª linha justificando resultados inferiores que a literatura, pois a incorporação no SUS somente ocorreu em portaria em 2020 e no nosso serviço em agosto de 2021. Os resultados demonstram a importância no ATMO em prolongar a sobrevida e aprofundar resposta. A sobrevida livre de progressão do protocolo CTd foi compatível com a literatura.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.755>

REAL-WORLD TREATMENT PATTERNS AND OUTCOMES IN PATIENTS WITH RELAPSED/ REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA WITH AT LEAST TWO PRIOR THERAPIES IN BRAZIL

E Carmo^a, PL Lin^b, P Navaratnam^c, T Rajput^d,
C Tekle^b, P Bueno^a, CC Oliveira^a, A Freitas^a

^a Sanofi, São Paulo, Brazil

^b Sanofi, Cambridge, United States

^c DataMed Solutions LLC, New York, United States

^d Sanofi, Hyderabad, Telangana, India

Objectives: The treatment landscape for relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) has evolved over the last decade, and several therapeutic options are now available in Brazil. However, approval and access to new treatments may be delayed, potentially impacting patient (pt) outcomes. This study assessed real-world (RW) treatment patterns and outcomes in pts with RRMM to understand the current treatment landscape and unmet needs in Brazil. **Material and methods:** This retrospective, cross-sectional chart review included pts with RRMM who initiated a third-line (3L) MM-specific treatment regimen between 01-Jan-2015 and 31-Dec-2020 and had received at least two prior lines of therapies, including lenalidomide (LEN) and at least one proteasome inhibitor. Physicians (n = 50; mean practice duration: 11 months [m]; spent at least 60.0% of their time in pt care; practiced in the private sector: 56.0%; practiced in private and public sectors: 42.0%; practiced in the public sector: 2.0%) managing at least 10 MM pts for past 12 m contributed data from pt charts via a structured data collection form. The International Centralized Institutional Review Board approved the study. Data on demographics, clinical characteristics, treatment patterns and overall survival (OS) were collected and analyzed. **Results:** Of the included 100 pts (mean [SD] age at first RRMM diagnosis:

58.7 [14.3] years; male: 58.0%), most had moderate-to-good performance status based on Eastern Cooperative Oncology Group scores (Grade 1: 70.0%; Grade 2: 21.0%) and reported Stage 2 (38.9%) and Stage 3 (51.9%) disease based on the International Staging System. Anemia (60.0%) was reported as the most common MM-related comorbidity. Bortezomib (BOR) and LEN-based regimens were the most used first-line (1L) treatment options irrespective of stem-cell transplant (SCT) status (SCT induction: BOR+cyclophosphamide+dexamethasone [VCd, 33.3%], BOR [22.2%]; SCT maintenance: BOR [66.7%], LEN [11.1%], BOR+thalidomide [VT, 11.1%]; non-SCT: VCd [14.3%], BOR [9.9%], LEN [9.9%]). LEN-based regimens were commonly used in second-line (2L) pts (LEN+d [Rd, 32.3%], LEN [17.7%]), and daratumumab (DARA)- and carfilzomib (CARF)-based regimens (DARA [25.3%], DARA+BOR+d [DVd, 11.6%], CARF+d [Kd, 7.4%]) were commonly used in 3L pts. Among pts with private health insurance, 37.0% were LEN-refractory. Median (interquartile range [IQR]) duration of treatment for 1L (SCT induction), 2L and 3L were 5.0 (3.7–6.2), 11.0 (4.6–14.3) and 5.7 (3.0–10.0) m, respectively. After the initiation of 2L and 3L, 75.0% and 18.8% of pts, respectively, experienced disease progression. The majority of pts who initiated 3L (72.0%) were alive at the time of the study; among pts who had died after initiating 3L (25.0%; $n/N=24/96$), the median OS was 12.9 m. **Discussion:** Treatment patterns observed were consistent with previous RW studies, with significant use of BOR- and LEN-based regimens noted in 1L and 2L, whereas newer therapies (DARA- and CARF-based regimens) were utilized in 3L. The generalizability of study findings may be limited due to the small sample size. **Conclusion:** A high proportion of patients with lenalidomide refractoriness and short duration of treatment underscore the need for improved access to more effective treatments for patients with RRMM in Brazil.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.756>

LONG-TERM OUTCOMES WITH ISATUXIMAB-CARFILZOMIB-DEXAMETHASONE IN RELAPSED MULTIPLE MYELOMA PATIENTS WITH 1Q21+ STATUS: UPDATED RESULTS FROM THE PHASE 3 IKEMA STUDY

E Crusoe^a, T Facon^b, P Moreau^c, I Spicka^d, K Suzuki^e, K Yong^f, J Mikhael^g, T Fukao^h, N Armstrongⁱ, T Martin^j

^a Hospital Universitario Professor Edgar Santos (HUPES), Salvador, Brazil; Rede D'or Oncologia, Salvador, Brazil

^b Lille University Hospital, Lille, France

^c University Hospital Hôtel-Dieu, Nantes, France

^d 1st Faculty of Medicine, Charles University and General Hospital, Prague, Czech Republic

^e Japanese Red Cross Medical Center, Tokyo, Japan

^f University College Hospital, London, United Kingdom

^g Translational Genomics Research Institute (TGen), City of Hope Cancer Center, Phoenix, United States

^h Sanofi, Global Oncology, Cambridge, United States

ⁱ Sanofi, Global Medical Affairs, Cambridge, United States

^j University of California San Francisco Medical Center, San Francisco, United States

Objectives: Gain or amplification of 1q21 (1q21+, ≥ 3 copies), a chromosomal abnormality frequently observed in multiple myeloma (MM), has a negative impact on prognosis due to its potential involvement in resistance to MM therapy and disease progression. In this subgroup analysis of IKEMA, we evaluated efficacy of isatuximab-carfilzomib-dexamethasone (Isa-Kd) in patients (pts) with 1q21+ status (with or without high-risk chromosomal abnormalities [HRCA]) and related subgroups – isolated 1q21+ (≥ 3 copies without HRCA), gain(1q21), amp(1q21) – at long-term follow-up (44.2 months). **Methods:** Pts with 1–3 prior lines of therapy were randomized to Isa-Kd ($n=179$) or Kd ($n=123$). Assessment was prespecified (at 30% cutoff by FISH) for 1q21+ status as ≥ 3 copies, gain(1q21) as 3 copies, and amp(1q21) as ≥ 4 copies. **Results:** In the Isa-Kd and Kd arms, 41.9% and 42.3% of pts had 1q21+ status, 26.3% and 25.2% isolated 1q21+, 24.0% and 30.1% gain(1q21), 17.9% and 12.2% amp(1q21) respectively. Greater progression-free survival (PFS) benefit was achieved with Isa-Kd vs Kd in pts with 1q21+ status (hazard ratio [HR] 0.58, 95% CI 0.37–0.92) and in pts with isolated 1q21+, gain(1q21), or amp(1q21). Responses deepened by adding Isa to Kd, with increased rates of very good partial response or better ($\geq$ VGPR), complete response or better ($\geq$ CR), minimal residual disease negativity (MRD-), and MRD- $\geq$ CR. **Discussion:** In the prespecified, long-term analysis of the Phase 3 IKEMA trial in relapsed MM pts, treatment with Isa-Kd showed continued, significant improvement in PFS compared to Kd (HR 0.58; 95.4% CI 0.42–0.79). There was a meaningful increase in the depth of response ($\geq$ CR 44.1% vs 28.5%; MRD- 33.5% vs 15.4%, MRD- $\geq$ CR 26.3% vs 12.2%), and a manageable safety profile. The present study demonstrated that Isa-Kd led to deeper responses, with higher $\geq$ VGPR rates, MRD-, and MRD- $\geq$ CR rates in 1q21+ patients (with or without HRCA), isolated 1q21+, gain(1q21), or amp(1q21) compared to Kd. These long-term findings support Isa-Kd as an effective treatment option for patients with relapsed MM, including 1q21+ abnormalities and a higher risk of progression. **Conclusions:** 1q21 abnormalities may affect PFS in MM pts. Our results at long-term follow-up of pts with 1q21+ status (with or without HRCA) in the IKEMA study continue to show greater PFS benefit and deeper responses with Isa-Kd than Kd, consistent with the overall population and earlier 1q21+ subgroup interim analyses. Thus, they support Isa-Kd as an effective treatment option also for difficult-to-treat, 1q21+ pts with relapsed MM.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.757>

TRANSCRIPTOMA DE CÉLULAS-TRONCO DERIVADAS DA MEDULA ÓSSEA REVELA MEDIADORES INFLAMATÓRIOS RELACIONADOS AO AUMENTO DA SOBREVIVÊNCIA EM DOENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO

AGH Campos, ACA Goulart, ACL Federige, BY Koizumi, C Coradi, JFG Orrutá, LL Smaniotto, MB Leite, ME Freitas, MP Berny, RO Matos, RF Almeida, VP Silva, C Panis

Laboratório de Biologia de Tumores (LBT),
Universidade Estadual do Oeste do Paraná
(UNIOESTE), Francisco Beltrão, PR, Brasil

Introdução e objetivos: Embora o mieloma múltiplo (MM) seja uma neoplasia com elevada taxa de letalidade, pouco se sabe das razões pelas quais alguns doentes sobrevivem muito mais tempo do que outros. Para avançar nesse entendimento, uma investigação foi conduzida no perfil transcriptômico das células-tronco derivadas de pacientes com MM, comparando-se os resultados clínicos de morte e sobrevida seis meses após o transplante de medula óssea, para avaliar como as vias de sinalização imunológicas e os fatores inflamatórios influenciam na patogênese do MM. **Materiais e métodos:** Os produtos de leucaférese de 39 pacientes com MM elegíveis para transplante autólogo foram recolhidos e analisados. Após a extração, o RNA foi analisado pelo método GeneChip Human Exon 1.0 Array. O perfil do transcriptoma foi analisado *in silico*, e as vias de sinalização diferencialmente expressas foram validadas. **Resultados e discussão:** Os resultados mostraram diferenças na expressão de genes relacionados à inflamação, vias de resposta imunológica e estresse oxidativo. A análise *in silico* também apontou o envolvimento do fator de transcrição NF κ B na modulação desses genes. Assim, foram selecionadas, para validação, moléculas participantes nesses processos, incluindo a dosagem de citocinas TNF- α , IFN- γ e TGF- β 1, além dos mediadores da sinalização de estresse oxidativo (perfil pró-oxidante, capacidade antioxidante da amostra e cálculo do índice de estresse). Os níveis de TNF- α foram significativamente reduzidos em doentes que morreram e que tinham mais de 50 anos de idade no momento do diagnóstico, e em doentes com plasmacitoma. O aumento de TNF- α foi detectado em doentes com níveis muito elevados de β 2-microglobulina. A redução de IFN- γ foi observada em doentes com uma resposta completa ao tratamento, em comparação com os doentes com uma resposta muito boa. Os doentes com plasmacitoma também tinham um perfil pró-oxidante aumentado. **Conclusão:** Estes dados mostram o perfil de marcadores de resposta inflamatória que são alterados em pacientes com MM que morrem rapidamente, e servem como base para o desenvolvimento de futuros estudos de marcadores de melhor sobrevivência nessa doença.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.758>

THE PROGNOSTIC VALUE OF ELEVATED MONOCYTE-TO-LYMPHOCYTE RATIO AND LACTATE DEHYDROGENASE IN NEWLY DIAGNOSED MULTIPLE MYELOMA PATIENTS

LF Corral, L Kowalczyk, C Bundchen, SC Wagner, LN Rotta

Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre, Brazil

Multiple myeloma (MM) is a malignant blood cancer characterized by proliferation of plasma cells in bone marrow that is mainly composed by inflammatory cells. A prognostic effect can be assessed as consequence of alterations in peripheral blood leukocytes and the ratio between blood cells have been pointed as prognosis marker of several tumors. **Objective:** To evaluate the prognostic significance of lactate dehydrogenase (LDH) and the ratios between neutrophil-to-lymphocyte (NLR), monocyte-to-lymphocyte (MLR) and platelet-to-lymphocyte (PLR), and associations between them, on progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) in MM. **Methods:** We retrospectively analyzed 117 data of newly MM patients diagnosed between Jun/2008-Dec/2018 from two hospitals in Porto Alegre/RS/Brazil. The results of LDH pretreatment (3 to 7 days) and absolute values of leukocytes and platelet were collected to calculate NLR, MLR and PLR. Area under curve (ROC) determined the cut off value associated to death. Univariate and multivariate Cox proportional hazard analyses assessed the relationship of the MRL and LDH to PFS and OS. **Results:** MLR ≥ 0.43 and LDH ≥ 292.5 were associated with shorter OS (40.7 vs 80.4 months; $p < 0.0001$; 43.8 vs 85.7 months; $p = 0.004$) and the multivariate analysis showed that these RML and LDH values are independent prognostic factor for predicting OS ($p = 0.033$ and 0.008 , respectively). The association of higher RML and LDH values present a RR 3.61 to death ($p = 0.02$). **Conclusion:** LDH and MLR can predict clinical outcomes in newly diagnosed MM patients and may serve as a simple and cost-effective prognostic marker in the routine practice.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.759>

PERFIL CLÍNICO EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES RECÉM DIAGNOSTICADOS COM MIELOMA MÚLTIPLO EM UM HOSPITAL PÚBLICO: UM ESTUDO RETROSPECTIVO

LMB Batista, NM Bernardes, WSV Júnior, SEBJ Neves, EG Souza

Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

Introdução: O mieloma múltiplo é uma neoplasia hematológica maligna caracterizada pela proliferação anormal de plasmócitos na medula óssea. Essa condição representa aproximadamente 1% de todos os casos de câncer e é

responsável por 10% das doenças hematológicas malignas. No contexto de um hospital público, o acesso ao diagnóstico e tratamento dessa doença pode ser afetado por fatores socioeconômicos, infraestrutura de saúde e disponibilidade de recursos terapêuticos. Visando avaliar esse perfil de pacientes foi realizado um estudo descritivo retrospectivo por análise de prontuários de pacientes diagnosticados com mieloma múltiplo entre os anos de 2018 e 2022 em um hospital público universitário de Minas Gerais. **Resultados:** Foram incluídos 111 pacientes com taxa de incidência média de 22 pacientes por ano, sendo maioria do sexo masculino (53,2%) com mediana de idade ao diagnóstico de 65 anos (variando de 33 a 87 anos) e maioria elegível ao transplante de medula óssea (TMO) autólogo (55%). A anemia (hemoglobina < 10) estava presente em 59,5% dos pacientes, hipercalcemia (≥ 11 mg/dL) em 20,7%, creatinina sérica ≥ 2 mg/dL em 29,7% e lesão óssea ao diagnóstico em 90,1%. Quanto ao estadiamento pelo International Staging System (ISS), eram 29,7%, 19,8% e 50,5%, respectivamente, ISS1, ISS2 e ISS3. Em relação ao esquema quimioterápico de primeira linha, o mais utilizado para pacientes elegíveis ao TMO foi CTD (68,9%), seguida de VTD (27,9%), enquanto nos pacientes inelegíveis ao TMO os esquemas mais utilizados foram CTD (56%) e VCD (14%). **Discussão:** Os dados demográficos encontrados estão de acordo com estudos anteriores que apontam para uma maior incidência em homens e maiores de 65 anos. O fato de que dentre os pacientes elegíveis apenas 55,4% realmente realizaram o TMO autólogo com mediana de 14 meses entre o diagnóstico e o procedimento sugere que pode haver barreiras ao acesso a essa modalidade terapêutica com impacto na sobrevida global. Em relação ao estadiamento, observa-se nessa amostra que a maioria dos pacientes era ISS3, indicando um estágio mais avançado da doença, sugerindo que uma proporção significativa dos pacientes foi diagnosticada em estágios mais avançados. **Conclusão:** É importante ressaltar que este estudo possui algumas limitações, como o desenho retrospectivo e a análise de prontuários. Entretanto, os resultados obtidos fornecem uma visão abrangente do perfil clínico epidemiológico de pacientes recém-diagnosticados com mieloma múltiplo em um hospital público, contribuindo para o conhecimento e a melhoria do manejo dessa doença no contexto de saúde pública em Minas Gerais.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.760>

SÍNDROME DE POEMS: DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL PRECOCE DE NEUROPATIA PERIFÉRICA

JV Lopes^a, AD Cunha-Júnior^b

^a Centro Universitário Fundação Assis Gurgacz (FAG), Cascavel, PR, Brasil

^b Hospital de Câncer de Cascavel, União Oeste Paranaense de Estudos e Combate ao Câncer (UOPECCAN), Cascavel, PR, Brasil

Introdução: POEMS é uma síndrome complexa caracterizada pela confluência de distintos elementos patológicos: polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, doença

monoclonal de plasmócitos e alterações cutâneas. Nela são encontradas disfunções neurológicas, como as neuropatias periféricas (parestesia, disestesia, paraparesia, desnervação e desmielinização de nervos), além das alterações hemodinâmicas e linfáticas (aumento do VGFR, gamopatia monoclonal, aumento plasmocítico, hiperplasia megacariocítica). O diagnóstico da síndrome é estabelecido pela presença dos critérios mandatórios, a polineuropatia e a disfunção monoclonal de plasmócitos, e pelo menos um critério maior e um menor. Entre os critérios maiores destacam-se as lesões osteoescleróticas, aumento de VGFR e doença de Castleman. Já os critérios menores englobam anormalidades endócrinas, alterações cutâneas, organomegalia, aumento do volume extravascular, trombocitose e papiledema. **Objetivo:** Relatar o caso de um paciente com a síndrome supracitada. **Material e métodos:** Relato de caso: Em julho/2022, paciente sexo masculino, 69 anos, previamente diagnosticado com gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS) e diabetes de início recente, procurou atendimento no Hospital do Câncer de Cascavel, devido ao quadro de paraparesia nos membros inferiores e superiores que o impossibilitava de caminhar há 15 dias. O paciente relatava também dores intensas e formigamento nos membros inferiores. No exame físico, foram identificadas púrpuras vasculares no tronco e MMII. **Resultados e discussão:** Os exames realizados revelaram os seguintes resultados: a imunofenotipagem evidenciou 0,3% de plasmócitos anormais na MO (CD38, CD138, CD19 e CD45+); a imunoeletroforese de proteínas demonstrou a presença de proteína M (IgA/lambda); além disso, o hemograma apresentou um aumento significativo no número de plaquetas (pl: 559.000/mm³), elevação da VHS, hiperglicemia e níveis elevados do VGFR. Na avaliação neurológica, a eletro-neuromiografia revelou uma polineuropatia sensitivo-motora aguda em membros inferiores e superiores, grau 4. O exame de PET-CT evidenciou lesões ósseas de caráter inespecífico. De acordo com os achados, concluiu-se, portanto, que o paciente apresentava critérios diagnósticos compatíveis com a síndrome de POEMS. Diante da análise deste caso, a linha de tratamento escolhida foi a administração de dexametasona e lenalidomida, por 21 dias a cada 28 dias, durante 6 ciclos. Posteriormente, o paciente foi submetido a um transplante autólogo de células-tronco periféricas, o que resultou em uma melhora intensa da neuropatia, reduzindo o grau para 2; além do desaparecimento da proteína M sérica. **Conclusão:** A identificação da síndrome de POEMS é um imperativo em casos de neuropatia periférica devido a sua raridade, dificuldade diagnóstica e a ameaça de sequelas neurológicas permanentes, se não tratada precocemente. A síndrome engloba uma complexa lista de sinais e sintomas que raramente são reconhecidos de forma isolada. Neste caso em particular, a confirmação da presença concomitante de polineuropatia e gamopatia monoclonal desempenha um papel diferenciador fundamental para evidenciar a condição. Ademais, o paciente também manifestou endocrinopatia, trombocitose e aumento do VGFR, cujas associações com os primeiros elementos corroboraram a suspeita diagnóstica da síndrome.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.761>

SERUM FREE LIGHT CHAINS MEASUREMENT FOR AL AMYLOIDOSIS DETECTION IN PATIENTS WITH SUSPECTED AMYLOID CARDIOMYOPATHY

S Soledad^a, AM Adela^a, MM Agustina^a, B Gisela^a, C Delfina^a, C Malena^b, V Mariana^a, C Marcelina^a, V Eugenia^a, D Santiago^a, PA Diego^a, S Patricia^b, NE Mercedes^a, PM Lourdes^a, DF M^c, SE M^c

^a Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

^b Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires (IUHIBA), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

^c Binding Site, empresa do Grupo Thermo Fisher

Aim: To assess serum free light chains (SFLCs) behavior in heart failure patients with preserved systolic function and ventricular wall thickness suggestive of cardiac amyloidosis (CA) and their performance as an initial test for detecting light chain (AL) amyloidosis. **Methodology:** Ambispective, observational study in a high complexity hospital in Buenos Aires from March 2020 to October 2022. Inclusion criteria were hospitalization in Cardiac ICU due to heart failure and echocardiographic evidence of left-ventricular ejection fraction >55% and ventricular wall thickness $\geq 1,2$ mm in any segment. Inclusion was prospective for 6 months and retrospective for 2 years. Heart failure cases due to any other cardiovascular affections were excluded. The minimum follow up was 3 months. Sampling was consecutive. SFLCs values and the kappa/lambda ratio were registered (normal range was assumed between 0,26 and 1,65). Requests of urine and serum immunofixation and other complementary studies were registered as well as their results. Diagnosis based on medical criteria served as the reference standard for AL and transthyretin amyloidosis (ATTR) diagnosis. For the evaluation of diagnostic performance, sensitivity, specificity, likelihood ratios and predictive values and their respective confidence intervals were calculated with software Stata13. **Results:** 29 patients were included, with a median age of 81 years old (IQI 75-85). Amyloidosis was diagnosed in 12 patients (41%, IC95 24-61%), from which 7 (58%) were ATTR and 5 (42%) AL. Eighty-six percent (n = 6) of the patients with ATTR diagnosis and 100% of those with AL amyloidosis presented alterations of at least one free light chain value (lambda or kappa). Kappa/lambda ratio was altered in 100% patients with AL amyloidosis and in 43% of ATTR patients. Sensitivity of kappa/lambda ratio for the diagnosis of AL amyloidosis was 100% (IC95 48%-100%) and specificity was 58% (37-78%). Positive likelihood ratio (PLR) was 2.4 (1,49-3,85) and negative predictive value was 100% (76%-100%). **Discussion:** Altered kappa/lambda ratio for diagnosis of AL cardiac amyloidosis showed high sensitivity but a PLR of 2.4 and low specificity, suggesting its convenience as a screening method for AL amyloidosis. Subsequent immunofixation studies would be required for diagnostic confirmation. Negative predictive value of 100% suggests it might be a reliable method to rule out AL amyloidosis. The main limitations of the research are the small number of patients involved, its ambispective

character, the fact that a unique range of the kappa/lambda ratio was used disregarding renal function, and the possible distortion of kappa/lambda ratio in clinical situations associated with polyclonal hypergammaglobulinemia. Also, the definition of a suspected case of CA does not cover all possible suspicion scenarios and is based on operator-dependent findings. **Conclusions:** Currently, diagnostic methods allow early diagnosis of CA. Differentiating between its two main etiologies, ATTR and AL, is a key point. SFLCs dosing turned out to be highly sensitive for diagnosis of AL amyloidosis, though not very specific. Considering it is a simple and rapid method, it could be useful for the initial evaluation of CA, as it allows to increase the grade of suspicion of AL, an entity with earlier mortality that requires prompt therapeutic action.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.762>

IGA MULTIPLE MYELOMA ASSESMENT WITH HEVYLITE ASSAY

G Virginia^a, C Silvina^a, F Delgado^b, EM Soares^b

^a 1MANLAB, Diagnóstico Bioquímico y Genómico, Área de Proteínas, Buenos Aires, Argentina

^b Binding Site, empresa do Grupo Thermo Fisher

Introduction: A key element on Multiple Myeloma (MM) evaluation is the quantification of monoclonal proteins. Current techniques include Serum Protein Electrophoresis (SPE), Immunofixation (IFE) and Free Light Chain Assay (FLC, Free-lite). All assays are clinically relevant but have some limitations. Especially for IgA MM patients, SPE could be inaccurate, insensitive due to comigration, lack of sensitivity below 10 g/L and has subjective interpretation, among other limitations. IFE have greater sensitivity but is only qualitative. Hevylite, an immunoassay based on polyclonal antibodies that measure IgA- κ and IgA- λ independently, quantifies these proteins while identifying clonality through its ratio (IgA- κ /IgA- λ , HLCr) and gives additional clinical information, especially for difficult IgA MM patients serum samples. **Aim:** To test Hevylite assay and to evaluate its lab and clinical relevance for IgA MM patients. **Material and methods:** 44 IgA MM patients were evaluated in this study. All were received at protein lab for MM query between Feb-May 2023. Patients were selected according to: CZE: Monoclonal component or distortion of alfa-2 or beta fraction. IFE: Monoclonal component IgA-Kappa or IgA-Lambda isotype. Measurement of IgA- κ and IgA- λ were performed using Hevylite™ assay (The Binding Site) according to manufacture recommendations in a turbidimetry (Optilite, The Binding Site). CZE with Capillarys 3 (Sebia) and IFE with Hydrasys 2 (Sebia). Patients were classified: IgA- κ MM, IgA- λ MM and non-MM. Patient's evaluation was performed following IMWG recommendations. **Results:** Serum level of monoclonal protein and discrimination between monoclonal and polyclonal components are crucial in the follow up of MM patients. All IgA MM patients in the study showed an abnormal HLCr IgA κ /IgA λ indicating clonality. IgA κ or IgA λ levels were abnormally high when the isotype was monoclonal. HLCr allowed a better discrimination between groups and an accurate identification of myeloma patients at diagnosis.

Concordance grade (0,927) between HLCr and IFE qualitative results were analyzed with Cohen k coefficient. Hevylite allowed accurate identification and quantification of M protein in 10 IgA MM patients that couldn't be resolved by CZE. Case#1. IgA κ : 3,849 g/L, IgA λ : 0,032 g/L. HLCr: 120,28. CZE β 1-2 fraction alteration without signs of monoclonal component. Hevylite solved this patient's evaluation. **Conclusions:** The performance of Hevylite assay as a biomarker in IgA monoclonal gammopathies allow us: To use a full automated lab assay, easy to run in daily routine. To better discriminate monoclonal components that co-migrates in CZE, especially IgA monoclonal proteins. To increase the sensitivity to detect monoclonal protein compared to CZE, given a quantitative and reproducible results of both monoclonal isotype (involved) and non-monoclonal isotype (uninvolved) in the patient serum sample. To use as a clinical tool to overcome traditional methods'limitations on monoclonal gammopathies detections and follow up. Overall, our results showed that Hevylite could be a useful clinical tool, with increased sensitivity compared with electrophoretic methods and that can provide additional clinical information overcoming electrophoresis limitations and allowing more MM serum samples to be accurate evaluated and, and the end, to better manage IgA MM patients.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.763>

ELRANATAMAB, A B-CELL MATURATION ANTIGEN-CD3 BISPECIFIC ANTIBODY, FOR PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA: EXTENDED FOLLOW UP AND BIWEEKLY ADMINISTRATION FROM THE MAGNETISMM-3 STUDY

M Mohty^a, M Tomasson^b, B Arnulf^c, N Bahlis^d, M Prince^e, R Niesvizky^f, P Rodrgue-Otero^g, J Martine-Lopez^h, G Koehneⁱ, Y Jethava^j, A Gabayan^k, D Stevens^l, A Nooka^m, N Rajeeⁿ, S Iida^o, E Leip^p, U Conte^q, A Czibere^q, A Viqueira^r, V Blunk^s, A Lesokhin^t

^a Sorbonne University, Hôpital Saint-Antoine, and INSERM UMRs938, Paris, France

^b Holden Comprehensive Cancer Center, University of Iowa, Iowa City, United States

^c Hôpital Saint-Louis, Paris, France

^d Arnie Charbonneau Cancer Institute, University of Calgary, Calgary, Canada

^e Epworth Healthcare, Melbourne, Australia

^f Weill Cornell Medical College – New York Presbyterian Hospital, New York, United States

^g Clinica Universidad de Navarra, Madrid, Spain

^h Hospital Universitario 12 DE OCTUBRE, Madrid, Spain

ⁱ Miami Cancer Institute, Miami, United States

^j Indiana Blood & Marrow Transplant, Indianapolis, United States

^k Beverly Hills Cancer Center, Beverly Hills, United States

^l Norton Cancer Center, Louisville, United States

^m Winship Cancer Institute, Atlanta, United States

ⁿ Massachusetts General Hospital Cancer Center, Harvard Medical School, Boston, United States

^o Department of Hematology & Oncology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, Nagoya, Japan

^p Pfizer Inc, Cambridge, United States

^q Pfizer Inc, New York, United States

^r Pfizer SLU, Madrid, Spain

^s Pfizer, São Paulo, Brazil

^t Division of Hematology and Oncology, Memorial Sloan Kettering Cancer Center/Weill Cornell Medical College, New York, United States

Introduction/Objectives: To report the findings of extended follow-up and biweekly administration of elranatamab monotherapy in patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) naïve to BCMA-directed therapies enrolled in Cohort A of MagnetisMM-3. **Materials and methods:** MagnetisMM-3 (NCT04649359) is an open-label, multicenter, registration phase 2 study evaluating the efficacy and safety of elranatamab monotherapy in pts with RRMM. Eligible pts were refractory to at least 1 proteasome inhibitor, 1 immunomodulatory drug, and 1 anti-CD38 antibody. Pts received subcutaneous elranatamab in 28-d cycles with step-up doses of 12 mg on cycle 1 day 1 (C1D1) and 32 mg on C1D4 followed by 76 mg once-weekly beginning C1D8. Pts treated for 6 cycles and achieving partial response (PR) or better, lasting ≥ 2 mo, were switched to 76 mg once every two weeks (Q2W). **Results:** Overall, 123 pts received elranatamab. Median pt age was 68.0 y (range, 36-89); 63.4% of pts had an ECOG PS ≥ 1 . The median number of prior lines of therapy was 5.0 (2-22), with 96.7% and 42.3% of pts having triple-class- and penta-drug refractory disease, respectively. At data cutoff (≈ 12 mo after last pt initial dose), the median follow up was 12.8 mo (0.2-22.7); 34.1% of pts remained on treatment. The most common reasons for treatment discontinuation were progressive disease (39.0%) and adverse events (AE; 13.8%). Objective response rate per blinded independent central review (BICR) was 61% (95% CI 51.8-69.6), with 39 (31.7%) pts with complete response (CR) or stringent CR (sCR); very good partial response (VGPR) and PR were achieved in 29 (23.6%) and 7 (5.7%) pts, respectively. MRD-negativity (threshold 10⁻⁵) was achieved by 92.0% (n = 23/25) of evaluable pts. Median duration of response (mDOR) has not been reached (95% CI 12.9-NE), and DOR at 12 mo was 74.1% (95% CI 60.5-83.6). In pts with CR/sCR or VGPR, mDOR was not reached by 12 mo; in pts with PR, mDOR was 5.2 mo (95% CI 1.6-NE). There were 46 responders by BICR who switched to Q2W dosing ≥ 24 wk prior to the data cutoff; among these pts, 80.4% maintained/improved their response ≥ 24 wk after the switch. Median progression-free and overall survival have not been reached by 12 mo, and the respective rates (95% CI) at 12 mo were 57.1% (47.2-65.9) and 62.0% (52.8-70.0). Most common grade 3/4 treatment emergent AEs were hematologic; grade 3/4 nonhematologic events reported in $\geq 5\%$ of pts were COVID-pneumonia (10.6%), hypokalemia (9.8%), pneumonia (7.3%), sepsis (6.5%), hypertension (6.5%), ALT increased (5.7%), and SARS-COV-2 test positive (5.7%). Among pts who switched to Q2W dosing (n = 58), the incidence of grade 3/4 AEs decreased

by >10% after the switch. **Discussion:** Elranatamab remains efficacious and well tolerated in pts with RRMM after >1 y of follow-up. Updated analysis with a median follow-up of ≈15 mo, the longest of all phase 2 BCMA-CD3 bispecific antibody studies, including the outcome of pts who switched to the Q2W dosing, will be presented. **Conclusion:** These results support continued elranatamab development for pts with MM.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.764>

EFFICACY AND SAFETY OF ELRANATAMAB IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA AND PRIOR B-CELL MATURATION ANTIGEN-DIRECTED THERAPIES: A POOLED ANALYSIS FROM MAGNETISMM STUDIES

A Nooka^a, A Lesokhin^b, M Mohty^c, R Niesvizky^d, C Maisel^e, B Arnulf^f, S Larson^g, A Varshavsky-Yanovsky^h, X Leleuⁱ, L Karlin^j, D Vesole^k, N Bahlis^l, CF Larrea^m, N Rajeⁿ, E Leip^o, U Conte^p, M Elmeliegy^q, A Viqueira^r, V Blunk^s, S Manier^t

^a Winship Cancer Institute, Atlanta, United States

^b Division of Hematology and Oncology, Memorial Sloan Kettering Cancer Center/Weill Cornell Medical College, New York, United States

^c Sorbonne University, Hôpital Saint-Antoine, and INSERM UMRs938, Paris, France

^d Weill Cornell Medical College – New York Presbyterian Hospital, New York, United States

^e Baylor University Medical Center, Dallas, United States

^f Hôpital Saint-Louis, Paris, France

^g University of California Los Angeles Medical Center, Los Angeles, United States

^h Fox Chase Cancer Center, Philadelphia, United States

ⁱ Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers, Poitiers, France

^j Centre Hospitalier Lyon, Lyon, France

^k John Theurer Cancer Center at Hackensack University Medical Center, Hackensack, United States

^l Arnie Charbonneau Cancer Institute, University of Calgary, Calgary, Canada

^m Hospital Clinic de Barcelona, Barcelona, Spain

ⁿ Massachusetts General Hospital Cancer Center, Harvard Medical School, Boston, United States

^o Pfizer Inc, Cambridge, United States

^p Pfizer Inc, New York, United States

^q Pfizer Inc, San Diego, United States

^r Pfizer SLU, Madrid, Spain

^s Pfizer, São Paulo, Brazil

^t Lille University Hospital, Lille, France

Introduction/Objectives: To evaluate the efficacy and safety of elranatamab in a pooled analysis of patients (pts) enrolled in MagnetisMM trials with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM) who had prior exposure to B-cell maturation antigen (BCMA)-directed therapy. **Materials and methods:** Eligible pts received at least 1 proteasome inhibitor, 1 immunomodulatory drug, 1 anti-CD38 antibody, and 1 BCMA-directed therapy (antibody-drug conjugate [ADC] and/or chimeric antigen receptor [CAR]-T cells). The pooled analysis included pts in the MagnetisMM-1 trial (NCT03269136; n = 13) who received subcutaneous (SC) elranatamab 215-1000 µg/kg; MM-3 (NCT04649359; n = 64) and MM-9 (NCT05014412; n = 9) who received the recommended phase 2 dose of 76 mg SC once-weekly. Efficacy endpoints were evaluated by investigator per IMWG criteria. TEAEs were graded by CTCAE (MM-1, v4.03; MM-3 & MM-9, v5.0); CRS and ICANS were graded by ASTCT criteria. Results include data up through ≈10 months after last pt initial dose in all pooled studies. **Results:** In total, 86 pts were included. Median age was 66.0 y (range, 40-84); 47.7% male. At baseline, 69.8% had an ECOG PS ≥1; 24.4% had high risk cytogenetics; 54.7% had extramedullary disease. Pts received a median of 7.0 (3-19) prior lines of therapy, including BCMA-directed ADC (67.4%), CAR T-cells (41.9%); 9.3% received both. 96.5% and 54.7% of pts were triple-class and penta-drug refractory, respectively; among pts who received ADC and CAR-T cells respectively, 79.3% and 27.8% were refractory to ADC and CAR-T cells. After a median follow-up of 10.3 mo (0.3-32.3), median duration of treatment was 3.3 mo (0.03-30.4). At the cut-off date, 24.4% of pts remained on treatment; most common reason for permanent treatment discontinuation was progressive disease (44.2%). The overall response rate (ORR) was 45.3% (95% CI 34.6-56.5), with ≥CR achieved in 17.4% of pts. ORR for pts with prior BCMA-directed ADC and CAR-T cells was 41.4% (95% CI 28.6-55.1) and 52.8% (95% CI 35.5-69.6), respectively. Among responders, median time to objective response was 1.9 mo (0.3-9.3). Median duration of response (DOR) was not reached by 10 mo; the DOR rate at 9 mo was 72.4% (95% CI 54.7-84.2). DOR rate (95% CI) for pts with prior BCMA-directed ADC and CAR-T cells were 67.3% (43.1-83.0) and 78.9% (53.2-91.5) at 9 mo, respectively. Median progression-free survival was 4.8 mo (95% CI 1.9-7.7); median overall survival was not reached by 10 mo, with a rate of 60.1% (95% CI 48.9-69.6) at 9 mo. Most common (≥25% of pts) TEAEs were CRS (65.1% [G3 1.2%]), anemia (59.3% [G3/4, 46.5%]), neutropenia (44.2% [G3/4, 40.7%]), thrombocytopenia (40.7% [G3/4, 29.1%]), diarrhea (33.7% [G3/4, 0%]), and lymphopenia (32.6% [G3/4, 30.2%]). 5.8% (G3, 2.3%) of pts. **Discussion:** In pts with RRMM and prior exposure to BCMA-directed therapies, elranatamab was efficacious and well tolerated; no new safety signals were observed vs the BCMA-naïve population. **Conclusions:** These results support treatment with elranatamab in pts with RRMM post BCMA-directed therapy.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.765>

MIELOMA MÚLTIPLO E METÁSTASE ÓSSEA TARDIA DE CARCINOMA RENAL SINCRÔNICO: RELATO DE CASO

MC Pedro, JP Rocha, E Pena, LR Borges, MI Migueis, S Garcia, PVD Santos, LB Lucena, SH Nunes

Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: Mieloma Múltiplo (MM) é uma neoplasia hematológica caracterizada pela proliferação de células plasmáticas produtoras de paraproteína monoclonal e resultam em extenso acometimento ósseo com lesões osteolíticas, osteopenia e risco de fraturas patológicas. O carcinoma de células renais (CCR) é o câncer renal mais comum, geralmente indolente, porém pode ter metástase em pulmões, ossos e linfonodos. **Objetivo:** Relatar um caso raro de MM associado a metástase óssea tardia de CCR. **Caso clínico:** Paciente de 54 anos, masculino, antecedentes patológicos de HAS, glaucoma, e nefrectomia total à direita em 2011 por carcinoma de células renais não relatado estágio ao diagnóstico. Em agosto de 2019 começou a apresentar dor progressiva e intensa em ombro direito. Ressonância magnética do ombro acometido mostrou lesão expansiva na diáfise proximal do úmero com 5,2 cm, além de lesões nodulares em clavícula, acrômio e glenoide. Biópsia da lesão compatível com plasmocitoma. Exames iniciais revelaram pico monoclonal de 2,2 g/dL, imunofixação positiva com padrão imunoglobulina G (IgG) kappa. Biópsia de medula óssea (BMO) com 40% de infiltração por plasmócitos positivos para cadeia leve kappa e CD138, confirmando o diagnóstico de MM IgG kappa ISS I, ECOG PS1. Foi submetido a tratamento com protocolo VCD semanal em dose plena. Após seis ciclos teve remissão completa laboratorial e clínica e encaminhado para consolidação com transplante autólogo de medula óssea. Foi submetido à BMO em crista ilíaca previamente ao transplante autólogo de medula óssea (TMO), que mostrou acometimento da medula óssea por carcinoma metastático renal positivo para CK8-18, vimentina e PAX8. Diante desse resultado foi suspensa a programação de TMO. Encaminhado para oncologia clínica, sendo estadiado com tomografia com emissão de pósitrons (PET-CT) em janeiro de 2021 e observado múltiplas lesões líticas esparsas pelo esqueleto axial e apendicular e iniciou tratamento com pazopanibe. Realizou novo PET-CT em dezembro de 2022 com redução do metabolismo glicolítico em lesões líticas, porém sem aumento de captação em lesão isolada, sugestivo de resposta metabólica parcial. Atualmente paciente estável e segue em controle pela hematologia. **Discussão:** Este caso descreve a associação do MM e CCR simultâneos com possibilidade de acometimento ósseo e em ambas patologias, porém com implicações terapêuticas e de seguimento específicos. A presença de metástase da neoplasia renal em crista ilíaca foi surpreendente pois não havia presença desta patologia em primeira biópsia realizada e paciente não relatava dor importante e progressiva no momento. Em contrapartida, a chance de metástase de CCR claras pode ser elevada, chegando a aproximadamente a 30% dos pacientes mesmo diagnosticados com carcinoma de células renais claras em estágios iniciais (1). O surgimento clínico da metástase coincidiu com a

imunossupressão gerada pelo MM e pela realização da quimioterapia realizada subsequente. A equipe optou em não realizar TMO e priorizar o tratamento da recidiva tardia do CCR pois o paciente se encontrava em remissão laboratorial quanto ao MM. O controle terapêutico com o PET após uso de pazopanibe teve auxílio importante para demonstrar melhora parcial global da terapia atual e que lesões ativas são provavelmente exclusivas da neoplasia renal. **Conclusão:** O CCR é uma patologia indolente, com metástase tardia e que pode progredir clinicamente após tratamento de uma segunda neoplasia.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.766>

EFFICACY AND SAFETY OF ELRANATAMAB BY AGE AND FRAILTY IN PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA: A SUBGROUP ANALYSIS FROM MAGNETISMM-3

N Raje^a, X Leleu^b, A Lesokhin^c, M Mohty^d, A Nooka^e, E Leip^f, U Conte^g, A Viqueira^h, V Blunkⁱ, S Manier^j

^a Massachusetts General Hospital Cancer Center, Harvard Medical School, Boston, United States

^b Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers, Poitiers, France

^c Division of Hematology and Oncology, Memorial Sloan Kettering Cancer Center/Weill Cornell Medical College, New York, United States

^d Sorbonne University, Hôpital Saint-Antoine, and INSERM UMRs938, Paris, France

^e Winship Cancer Institute, Atlanta, United States

^f Pfizer Inc, Cambridge, United States

^g Pfizer Inc, New York, United States

^h Pfizer SLU, Madrid, Spain

ⁱ Pfizer, São Paulo, Brazil

^j Lille University Hospital, Lille, France

Introduction/Objectives: Multiple myeloma is a disease of elderly and frail people, who are often predominantly ineligible for intensive therapies. The objective of this analysis is to report the efficacy and safety of elranatamab monotherapy by age and frailty in B-cell maturation antigen-naïve patients (pts) with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM) enrolled into cohort A of the ongoing phase 2 MagnetisMM-3 (NCT04649359) study. **Materials and methods:** Eligibility criteria, dosing and administration were previously reported (Bahlis et al, ASH 2022). Subgroups of pts within Cohort A (n = 123) were analyzed by age: <65 (n = 43) vs ≥65 years (n = 80) and frailty: non-frail (n = 84) vs frail (n = 39). A simplified frailty scale was used (Facon et al, Leukemia 2020). Results include data up through ≈12 months after last pt initial dose. **Results:** The median treatment duration was 8.2 vs 5.5 mo in the <65 vs ≥65 years, and 6.4 vs 5.6 mo in the non-frail and frail subgroups, respectively. Discontinuation occurred in 62.8% vs 67.5% of pts aged <65 vs ≥65 years and in 63.1% vs 71.8% of the non-frail vs frail groups, respectively. The most common reason for discontinuation in all subgroups was progressive

disease, 51.2%, 32.5%, 42.9%, and 30.8% of <65, ≥65 years, non-frail, and frail subgroups, respectively. The objective response rate (ORR) (95% CI) was 58.1% (42.1%, 73.0%) vs 62.5% (51.0%, 73.1%) for pts aged <65 vs ≥65 years. Median duration of response was not reached in either age subgroup. The probability of maintaining response (95% CI) at 12 mo was 74.1% (51.0%, 87.5%) vs 73.8% (55.7%, 85.4%) for pts aged <65 vs ≥65 years. The ORR (95% CI) for non-frail pts was 63.1% (51.9%, 73.4%) vs 56.4% (39.6%, 72.2%) for frail pts. Median duration of response was not reached in either frailty subgroup. The probability of maintaining response at 12 mo (95% CI) was 76.0% (60.2%, 86.2%) vs 70.5% (41.9%, 86.9%) for non-frail vs frail pts. Any grade treatment-emergent adverse events (TEAEs) were reported in 100% of pts in the study. Grade 3/4 TEAEs were reported in 74.4%, 68.8%, 73.8% and 64.1% of pts in <65, ≥65, non-frail and frail subgroups, respectively. Infections (any grade; grade 3/4; grade 5) were reported in 72.1%, 32.6% and 4.7% vs 68.8%, 40.0% and 6.3% in <65 and ≥65 pts, respectively, and in 70.2%, 38.1% and 4.8% vs 69.2%, 35.9% and 7.7% in non-frail and frail pts, respectively. The rate of cytokine release syndrome was similar in patients with respect to age (<65, 58.1%; ≥65 years, 57.5%) and frailty groups (non-frail, 57.1%; frail, 59.0%). Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome was reported in 2.3%, 6.3%, 6.0% and 2.6% of pts in <65, ≥65, non-frail and frail subgroups, respectively. **Discussion:** Elranatamab is efficacious and has a manageable safety profile in elderly or frail pts with RRMM. **Conclusions:** Elranatamab may be a treatment option for those ineligible for more intensive myeloma therapies.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.767>

MIELOMA MÚLTIPLO: O IMPACTO DO DIAGNÓSTICO TARDIO NO PROGNÓSTICO E QUALIDADE DE VIDA DOS PACIENTES

NBS Tavares^a, ACP Silva^b, AL Tavares^b, P Vicari^b, A Kalinichenko^a, JG Bigonha^b, CEF Gonçalves^b, VLP Figueiredo^b

^a Universidade Paulista (UNIP), São Paulo, SP, Brasil

^b Hospital do Servidor Público do Estado de São Paulo (HSPE), Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (IAMSPE), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: Mieloma Múltiplo (MM) é uma neoplasia caracterizada pela proliferação clonal maligna de plasmócitos na medula óssea, sendo o segundo tipo de câncer hematológico mais comum, responsável por 1% de todos os casos de neoplasias malignas. Afeta em sua grande maioria a população mais idosa, além de possuir fatores de riscos relacionados ao seu desenvolvimento, sendo suas principais manifestações clínicas inespecíficas, decorrentes do acúmulo de plasmócitos e suas complicações, como a dor óssea, fadiga e aumento de infecções. Seu diagnóstico requer uma série de requisitos a serem atendidos, além de uma maior investigação, o que

acaba por resultar em diagnósticos tardios. O prognóstico é variável, dependendo de vários fatores além do diagnóstico e visto que não há uma cura para essa neoplasia, os tratamentos oferecidos visam aumentar a sobrevida e minimizar complicações decorrentes da patologia e manter uma boa qualidade de vida aos pacientes. **Objetivo:** Avaliação do perfil diagnóstico de um grupo de pacientes com MM e impacto do diagnóstico tardio na evolução da doença. **Metodologia:** Trabalho descritivo retrospectivo e transversal realizado através da análise de prontuários eletrônicos de pacientes com diagnóstico de MM entre os anos de 2010-2022. **Resultados:** Foram analisados 83 prontuários dos quais 69 foram incluídos no estudo. A mediana de idade apresentada ao diagnóstico foi de 65,94 anos, com predomínio do sexo masculino (52,17%) e da etnia branca (65,22%), sendo o tipo de MM mais presente o IgG Kappa (42,03%). Em relação ao estadiamento foi observado uma maior parcela de pacientes ISS III (39,13%). As principais lesões órgão-alvo presentes ao diagnóstico foram lesão lítica (55,07%) e anemia (44,93%), sendo que nos pacientes que evoluíram ao óbito, 33,33% possuíam mais de duas lesões, e os com estadiamento ISS III 23,81%. A comorbidade com maior predomínio foi a hipertensão arterial sistêmica (49,28%), seguida do diabetes mellitus, enquanto a manifestação clínica mais frequente foi dor (78,26%). Todos os pacientes incluídos no estudo foram direcionados para o tratamento quimioterápico, onde 34,78% foram elegíveis para o transplante de medula óssea. **Discussão:** Os dados de idade e predomínio do sexo masculino encontrados neste estudo, assim como os tipos de MM apresentados, confirmam as descrições da literatura. Entretanto, os dados de etnia obtidos demonstram uma maior quantidade de pacientes autodeclarados brancos, que pode ser atribuído ao fato do presente estudo ter avaliado uma população de pacientes específica do convênio IAMSPE. Além disso, a presença de complicações como anemia e lesões líticas em quase metade dos pacientes ao diagnóstico e insuficiência renal em 1/3 dos pacientes reafirma que a realização de um diagnóstico precoce ainda é um desafio devido à inespecificidade dos sintomas e pela falta de conhecimento dos profissionais sobre esta neoplasia.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.768>

JORNADA DO PACIENTE COM MIELOMA MÚLTIPLO NO BRASIL: PERCEPÇÕES DO DIAGNÓSTICO AO TRATAMENTO

ABM Almeida, FCDS Simão, NVMM Oliveira, CMF Pinto, FA Fedozzi

Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia (ABRALE), São Paulo, SP, Brasil

Introdução/Objetivos: O mieloma múltiplo é o segundo tipo de câncer hematológico mais incidente no mundo e mais frequente em pessoas acima dos 50 anos. Esse câncer se desenvolve na medula óssea e levam à produção de uma grande quantidade de anticorpos anormais. A jornada do paciente engloba diversas etapas, do percebimento dos sintomas até o

pós-tratamento, e permite identificar pontos de atenção e melhoria. Este estudo tem como objetivo acompanhar a jornada do paciente com mieloma múltiplo no Brasil e pontuar os maiores desafios enfrentados no diagnóstico e tratamento.

Material e métodos: Estudo observacional e descritivo realizado por meio de aplicação de questionário, auto preenchido, através da plataforma Survey Monkey. O formulário foi aplicado, entre outubro de 2021 e janeiro de 2023, em pacientes com mieloma múltiplo cadastrados no banco de dados da Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia (Abrale). Os critérios de exclusão foram pacientes com cadastro incompleto ou pacientes que faleceram. Foram realizadas análises descritivas e os resultados foram expressos em porcentagem.

Resultados: Participaram da pesquisa 164 pacientes com mieloma múltiplo. Do total de pacientes, 81% tinham sintomas antes de receber o diagnóstico, sendo dores ósseas (77%), cansaço extremo (48%) e fraqueza (37%) os mais comuns. Dos pacientes sintomáticos, a maioria (60%) procurou ajuda médica um mês após o início dos sintomas, sendo ortopedista (38%) e clínico geral (35%) as especialidades mais frequentes no primeiro atendimento. A maior parte dos pacientes (76%) passou por duas consultas médicas ou mais até serem encaminhados ao hematologista e essa foi a maior dificuldade relatada até o recebimento do diagnóstico (82%). Apesar de pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS) procurarem atendimento mais rápido, o tempo médio até o recebimento do diagnóstico foi maior no sistema público (163 dias) que no sistema privado (126 dias). Apesar do tempo elevado, 61% dos pacientes não relataram dificuldades para acesso ao diagnóstico. Após o recebimento do diagnóstico, aproximadamente, um a cada cinco pacientes demorou mais de 60 dias para iniciar o tratamento indicado. Alguns (14%) pacientes tiveram dificuldades para realizar o primeiro tratamento indicado e essa dificuldade foi mais acentuada no SUS (17%) que no setor privado (5%). Além disso, pacientes do sistema privado realizam tratamento mais próximo de suas residências na qual a maior parte (41%) mora a menos de 10 quilômetros do centro de tratamento, enquanto a maior parte de pacientes do SUS (38%) moram a mais de 50 quilômetros do local. O diagnóstico e tratamento do mieloma múltiplo impactou e mudou a rotina de 85% dos pacientes. Os pacientes relataram que deixaram de trabalhar (65%), de praticar atividade física (54%), de se relacionar socialmente (36%) e sexualmente (32%), além de mudanças no convívio familiar/social. **Discussão:** A jornada do paciente com mieloma múltiplo permitiu identificar os desafios enfrentados desde o diagnóstico e tratamento da doença até o impacto em suas atividades rotineiras. As dificuldades atingem a maioria dos pacientes, mas são mais acentuadas no sistema público de saúde. **Conclusão:** Os resultados indicam os desafios enfrentados pelos pacientes com mieloma múltiplo e reforçam a importância do mapeamento dos obstáculos para, efetivamente, encontrar maneiras de atuação que permitam discutir melhorias no tratamento e garantir um atendimento adequado a todos os pacientes.

MIELOMA MÚLTIPLO NÃO SECRETOR: DESAFIOS DO DIAGNÓSTICO E SEGUIMENTO NO SUS

ABFK Lemos^a, DL Voltani^a, BN Nascimento^a,
AFC Vecina^a, JR Assis^a, FG Pinto^a, DR Spada^a,
GMM Pascoal^a, E Vecina^b, MG Cliquet^a

^a Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde,
Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-
SP), São Paulo, SP, Brasil

^b Corts Clínica de Ortopedia, Reabilitação e
Traumatologia, Sorocaba, SP, Brasil

Introdução: O mieloma múltiplo (MM) representa aproximadamente 10% de todas as neoplasias hematológicas e em cerca de 97% dos casos há produção de proteínas monoclonais (PM), detectadas por eletroforese (EFP) ou imunofixação de proteínas urinárias e séricas (IMFX), porém, nos outros 3% não há identificação de imunoglobulinas. Com técnicas mais recentes, grande parte desses casos são secretores apenas de cadeias leves, ou seja, sem as cadeias pesadas. Uma pequena parte deles são verdadeiramente não secretores. **Objetivo:** descrever caso clínico de MM não secretor (MMNS) e discutir os desafios de seu diagnóstico e seguimento no SUS. **Relato de caso:** Homem, 48 anos, com lombalgia e dor em arcos costais, em que radiografia permitiu observação de lesões osteolíticas em esqueleto axial e colapso de T11. Não apresentava anemia ou hipercalcemia, nível de albumina era normal, assim como beta2 microglobulina. EFP e IMFX não apresentaram pico monoclonal, a dosagem de cadeia leve livre apresentava relação 1:1. O diagnóstico de MMNS foi confirmado com aspirado de medula óssea evidenciando 28% plasmócitos monoclonais. Foi tratado com VTD, com melhora das dores ósseas e ausência de plasmocitose medular, sendo então encaminhado para transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas (TACTH). **Discussão:** A presença de PM configura importante fator presuntivo ao diagnóstico e compõe relevante marcador de resposta ao tratamento. Os casos de MMNS são divididos entre aqueles em que realmente não há síntese de imunoglobulinas e aqueles em que ela ocorre, mas os componentes são retidos no meio intracelular e não secretados. Sua base molecular ainda é pouco conhecida, assim como seu prognóstico, dada sua raridade. Além disso, a dificuldade em se avaliar resposta ao tratamento costuma levar à exclusão destes pacientes aos ensaios clínicos. No SUS os desafios são ainda maiores, tendo em vista que a ausência de identificação de PM atua como confundidor e atrasa o diagnóstico. Soma-se a estas dificuldades o fato da dosagem de cadeias leves livres (FLC) serem ainda pouco disponíveis, trazendo mais um empecilho ao diagnóstico definitivo de MM não secretor, que depende de IMFX e FLC normais. À despeito das dificuldades, os novos tratamentos trouxeram melhores taxas de sobrevida global e livre de progressão, devendo-se pautar o acompanhamento no seguimento de função renal, níveis de cálcio, índices hematimétricos, exame físico, anamnese e exames de imagem para identificar lesões ósseas. Alguns estudos mostram um melhor prognóstico para

esses pacientes e os tratamentos, em princípio, devem ser idênticos aos dos pacientes secretores.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.770>

TAXA DE INCIDÊNCIA E DISTRIBUIÇÃO CASOS DE MIELOMA MÚLTIPLO E NEOPLASIA MALIGNAS DE PLASMÓCITO POR FAIXA ETÁRIA NAS MESORREGIÕES DO RIO GRANDE DO NORTE

DS Medeiros, MHF Nascimento, ML Valadares, EMS Paiva

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

Objetivos: Analisar a taxa de incidência de Mieloma Múltiplo (MM) em cada mesorregião do Rio grande do Norte no ano de 2022 e sua distribuição de acordo com sexo e faixa etária. **Material e métodos:** Trata-se de um estudo epidemiológico, descritivo, que utiliza como fonte de dados o número de casos de mieloma múltiplo registrados no DATASUS e disponibilizado no painel-oncologia, coletados pelos discentes da Liga Acadêmica de Oncologia e Hematologia de Natal, da instituição Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Foi utilizado como parâmetro: UF de residência “24 Rio Grande do Norte”, Diagnóstico detalhado “C90 - Mieloma múltiplo e neoplasia malignas de plasmócito” e ano 2022. Ademais, foi analisado o município de residência e definido a mesorregião e a população de acordo com o IBGE Censo 2022, além da distribuição por sexo e faixa etária. **Resultados:** Foram registrados 59 casos no ano 2022 no estado do Rio Grande do Norte, tendo uma incidência/milhão de 17,87. Nas mesorregiões Oeste Potiguar 16,62 casos/milhão, Central Potiguar 13,05 casos/milhão, Agreste Potiguar 21 casos/milhão e Leste Potiguar 18,8 casos/milhão. Quanto ao sexo, a maioria corresponde ao sexo masculino (55,9%) com 33 casos. A faixa etária média dos casos corresponde a 60 a 64 anos, a faixa etária de maior incidência corresponde a 55 a 59 anos, com 14 casos (23,7%), seguido das faixas etárias de 60 a 64 anos e 70 a 74 anos, ambas com 11 casos (18,6%). **Discussão:** O MM abarca 1% de todas neoplasias malignas, sendo a segunda de origem hematológica, inferior apenas aos linfomas. A incidência no Brasil, no ano de 2022, é de 4480 casos, ou seja, uma taxa de 22 casos/milhão, sendo a taxa no RN (17,87), portanto, menor que a nacional. O MM é pouco mais comum em homens do que em mulheres, tanto em âmbito nacional (51%), quanto no estado (55,9%), e mais frequentemente diagnosticado entre 65 a 69 anos (16,8%), no país, e entre 55 a 59 anos (23,7%) no RN. A distribuição no RN conforme mesorregiões evidencia uma maior incidência no Agreste Potiguar, com 21 casos/milhão, e a menor na Central Potiguar, com 13,05, esse padrão de maior incidência no Agreste Potiguar também é observado para outras doenças neoplásicas. **Conclusão:** A estatística geral do Rio Grande do Norte sugere que o estado apresenta uma incidência menor de casos da doença na população, o que é relevante para o planejamento de políticas públicas de saúde e alocação de recursos para o diagnóstico e tratamento. A maior incidência no Agreste Potiguar pode estar relacionada a diversos

fatores, como características genéticas, ambientais, estilo de vida da população local, acesso aos serviços de saúde e possíveis fatores de risco específicos. Tais aspectos podem também influenciar a menor taxa na Central Potiguar, devendo ser considerada a possibilidade de subdiagnóstico. Dessa forma, são necessários estudos para definir com exatidão a causa dessa distribuição.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.771>

ANÁLISE DA EXPRESSÃO DE R-SPONDINAS NAS POPULAÇÕES CELULARES DO COMPARTIMENTO ESQUELÉTICO/ ESTROMAL DA MEDULA ÓSSEA HUMANA NORMAL E DE PACIENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO

ANMM Lima, R Braga, A Maiolino, DC Bonfim

Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

O Mieloma Múltiplo (MM) é um câncer hematológico ocasionado pelo acúmulo de plasmócitos na medula óssea (MO). Estudos demonstram que a ativação constitutiva da via canônica de Wnt é comum no MM, induzindo a proliferação celular, a progressão e a disseminação da doença, assim como a aquisição de resistência à fármacos. Mecanicamente, a atividade oncogênica desta via no MM se dá pela expressão e reciclagem anormal dos receptores das proteínas Wnt, denominados Fzd (Frizzled). Quando a via canônica está inativa, as ubiquitina ligases ZNRF3 e RNF43 promovem a internalização e a degradação dos receptores Fzd, impedindo a ligação das proteínas Wnt. Para que a via seja ativada, a internalização dos receptores Fzd é inibida por uma sinalização paralela, mediada por proteínas da família das R-spondinas (RSPOs), que se ligam a receptores LGR, aliviando a atividade de ZNRF3/RNF43 sobre os receptores Fzd, que então se mantêm na membrana plasmática. No MM, a liberação excessiva de RSPOs na MO e sua ligação ao receptor LGR4 em plasmócitos promove a estabilização dos receptores Fzd e o aumento significativo da responsividade destas células à sinalizações mediadas por Wnts. No entanto, ainda não se sabe quais tipos celulares, constituintes do microambiente medular, são os responsáveis pela produção de RSPOs. Desta forma, o objetivo deste estudo é avaliar a expressão gênica de RSPOs 1-4 nas distintas populações de células esqueléticas/estromais isoladas de amostras da medula óssea humana normal e de pacientes com MM, por citometria de fluxo e qRT-PCR, para identificar sua fonte específica (CAAE: 59636622.3.0000.5257). Além disso, avaliamos a expressão das RSPOs 1-4 em dados transcriptômicos de células estromais murinas, obtidos pela técnica de Single-cell RNASeq e disponíveis publicamente no banco de dados GEO do NCBI sob o número GSE 122467 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/query/acc.cgi?acc=GSE122467>). Nestes dados, observamos a expressão de RSPO2 e RSPO3 na subpopulação de células reticulares CAR, com fenótipo LEPR+ (receptor de leptina) alta expressão de genes associados à adipogênese e sustentação da hematopoese, como CXCL12, SCF (Kitl) e IL-7. Nossas análises por citometria de fluxo convencional sugerem um

aumento na porcentagem de células CAR em pacientes portadores de MM. O que sustenta a nossa hipótese que essas células sejam as possíveis fontes das RSPO que induzem a ativação constitutiva da via de Wnt em plasmócitos no microambiente da MO, corroborando para a manutenção e a proliferação destas células no MM. Novas análises por citometria de fluxo convencional e por qRT-PCR em amostras humanas estão em andamento para confirmar estes achados. Considerando que a evolução do MM depende significativamente de suporte do microambiente, identificar a fonte específica de RSPOs no MM e como as células que as produzem são modificadas pela doença poderá ter implicações importantes para a descoberta de novos marcadores diagnósticos e/ou preditores de prognóstico, assim como de novos alvos terapêuticos no âmbito da medicina de precisão.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.772>

CARACTERIZAÇÃO IMUNOFENOTÍPICA DE MIELOMA MÚLTIPLO POR MEIO DA CITOMETRIA DE FLUXO EM PACIENTES ATENDIDOS NO HEMOCENTRO DALTON CUNHA

CF Nobre^a, FCM Theodoro^a, LKF Silva^b, DGB Albuquerque^b, IAF Bahia^a, GHM Oliveira^b, FCB Filho^b, AFA Dantas^a, RV Freitas^a, GBC Junior^c

^a Centro de Ciências da Saúde (CCS), Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Natal, RN, Brasil

^b Laboratório de Citometria de Fluxo, Hemocentro Dalton Cunha (HEMONORTE), Natal, RN, Brasil

^c Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas (DACT), Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Natal, RN, Brasil

Objetivo: O mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia maligna de plasmáticas caracterizada pela proliferação anormal de plasmócitos neoplásicos de natureza clonal. O objetivo deste trabalho é traçar o perfil imunofenotípico dos pacientes com Mieloma Múltiplo, possibilitando a detecção de características relevantes desta neoplasia em abordagem estatística. **Metodologia:** A pesquisa se deu no Hemocentro Dalton Barbosa Cunha, do Rio Grande do Norte (Hemonorte), sendo analisados pela citometria de fluxo de maneira retrospectiva 55 pacientes, previamente diagnosticados com MM por meio do milograma e eletroforese de proteínas. A análise estatística foi realizada por meio dos softwares estatísticos JaMovi 2.3.26 e R 4.3.0. O estudo foi aprovado pelo CEP/HUOL – Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Onofre Lopes da UFRN. **Resultados:** Todos os plasmócitos neoplásicos expressaram fenótipo característico, sendo os marcadores CD38, CD138 os de maior relevância, enquanto o CD103, CD3, CD7, CD2, CD19, CD20, CD22, CD19 e CD14 foram negativos na maioria dos casos, sendo o CD81 negativo em todos os casos. O HLADR, CD117 e CD56, apresentaram resultados mais divergentes. **Conclusão:** A partir deste estudo conclui-se que a imunofenotipagem por citometria de fluxo é uma excelente

ferramenta para distinguir as células plasmáticas normais das patológicas, possibilitando um maior poder definidor dessas neoplasias.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.772>

APLICAÇÃO DO CAR-T CELL E CRISPR/CAS9 NO TRATAMENTO DE MIELOMA MÚLTIPLO RECIDIVADO E/OU REFRATÁRIO

BP Machuca, JVDS Bianchi

Centro Universitário São Camilo (CUSC), São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: Realizar um levantamento bibliográfico em bases de dados e bibliotecas científicas, sintetizando, analisando e discutindo a alta taxa de resposta de pacientes com mieloma múltiplo recidivado e/ou refratário a partir da aplicação do CAR-T Cell, uma vez que comparada ao transplante de medula óssea. **Metodologia:** Foram realizadas pesquisas em bases de dados ClinicalTrials.gov, utilizando as palavras-chaves “Mieloma Múltiplo”, “CAR-T Cell”, “CRISPR Cas9”, “Transplante” e “BCMA”, sendo encontrados no total 187 protocolos no mundo, selecionando-se apenas os já concluídos, e que também possuíssem como população-alvo, pacientes com persistência da doença por mais de 4 ciclos de terapia com inibidor de proteassoma e/ou uma droga imunomoduladora. Excluíram-se os protocolos com alvo em múltiplas terapias com CAR-T Cell e outros antígenos, uma vez que não atendem a finalidade do projeto. **Resultados:** Tendo em vista a alta taxa de morbidade e mortalidade do mieloma múltiplo, em virtude de um defeito celular na medula óssea, caracterizada por quantidades anormais de plasmócitos, sua função de proteção torna-se comprometida. Os tratamentos convencionais incluem transfusões sanguíneas, uso combinado ou individual de quimioterápicos, e transplante, em que para este último caso, poucos pacientes são elegíveis, além da baixa disponibilidade de doadores compatíveis, tornando indispensável que uma técnica menos invasiva e mais abrangente seja desenvolvida, principalmente, para quadros de mieloma múltiplo recidivado e/ou refratário. Após aplicação dos filtros, identificou-se 12 protocolos, em que a expressão do anti-BCMA foi avaliada. Dentre os estudos propostos, o produto Descartes-08, destacou-se em prol da utilização de células CAR-T CD8+, responsáveis por limitar o risco de proliferação descontrolada, e produzir citocinas inflamatórias em resposta às células-alvo do mieloma. Essas células desenvolveram-se para atingir o antígeno de maturação de células B (BCMA), que está presente apenas na superfície do mieloma e das células plasmáticas. **Discussão:** Apesar da eficácia promissora da terapia com células CAR-T, existem desafios aguardando soluções como: quantidade insuficiente, má qualidade de células T autólogas e proliferação incontrolável. Para sanar estes, foram encontrados 3 protocolos que fazem uso da tecnologia CRISPR/Cas9 para a construção de células CAR-T universais alogênicas mais seguras e controláveis. Com a aprovação dessa nova classe terapêutica, pacientes refratários ou recidivados passam a ter alternativas de tratamento com CAR-T Cell com apenas uma infusão, originando

respostas precoces e duradouras, em que 30% apresentaram remissão completa, ou 67% com resposta parcial. **Conclusão:** Com isso, para os tratamentos com CAR-T já aprovados, desenvolveram-se estudos de acompanhamento para que as taxas de recaída pós-terapia sejam analisadas, devido a perda de antígeno/alvo, o que pode ocasionar no surgimento de células cancerígenas, com expressão de antígeno mutada, tornando fundamental que o repertório-alvo das células CAR-T sejam explorados para garantir resultados efetivos da terapia. A tecnologia de edição genômica CRISPR/Cas9 contém aplicações promissoras para criar a próxima geração de células CAR-T, todavia sua aplicação terapêutica deve ser explorada mais a fundo, a fim de evitar efeitos fora do alvo e mutações aleatórias, com consequências deletérias não intencionais.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.774>

SEGUNDO TRANSPLANTE AUTÓLOGO APÓS RECIDIVA TARDIA DE MIELOMA MÚLTIPLO E NOVA REMISSÃO COM BORTEZOMIBE, TALIDOMIDA E DEXAMETASONA (VTD). ALTERNATIVA PARA TRATAMENTO NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE (SUS)

A Bernardes, JRAT Silva, GF Sanches, LM Capóssoli, CF Medeiros, JC Penteado, LS Goes, GMM Pascoal, MG Cliquet

Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde, Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-SP), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: O mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia maligna de plasmócitos com produção excessiva de proteína monoclonal na maioria dos casos. Corresponde a 1% das neoplasias malignas e 10 a 15% das neoplasias hematológicas. No Brasil, há cerca de 2600 novos casos anualmente, (2013 a 2019), com incidência de 1,24 casos a cada 100 mil habitantes. Os fatores de risco do MM incluem: idade avançada, com idade média de diagnóstico aos 70 anos; sexo masculino; etnia afrodescendente; e história familiar de MM em parentes de primeiro grau. O diagnóstico se dá pela detecção da proteína-M no plasma ou na urina, pela infiltração plasmocitária > 10% na medula óssea e pelo acometimento sistêmico, caracterizado pela síndrome CRAB – hipercalcemia, insuficiência renal, anemia e lesões osteolíticas. Para o tratamento existem diversas drogas utilizadas em associação como a Ciclofosfamida, Talidomida e Dexametasona (CTD) até recentemente a melhor opção disponível no SUS. No âmbito da Saúde complementar novas drogas e novas combinações mostram resultados superiores ao CTD. Todos os tratamentos devem ser seguidos de transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas (TACTH) em pacientes elegíveis. Recentemente se tornou disponível no SUS o uso do inibidor de proteasoma, o Bortezomibe (V), sendo então utilizado o esquema VTD, superior ao CTD. As remissões são quase que sempre seguidas de recidivas após um período de alguns anos e novos esquemas devem ser utilizados para que se consiga novas respostas. **Relato do caso:** Relatamos o caso de um paciente do SUS,

homem, 66 anos, tratado com CTD (2017) seguido de TACTH (2018) que apresentou recidiva em 2022. Ao diagnóstico história de pneumonias de repetição, dor lombar e emagrecimento importante. Exames com anemia (Hb = 9,2 g/dL e Ht = 28,6%), hipergamaglobulinemia (5,60 g/dL), alteração da função renal e albumina de 3,23 g/dL, além de plasmocitose na medula óssea. ISS III. Iniciado tratamento com CTD com resposta parcial muito boa (RPMB) após 6 ciclos, seguido de TACTH em 2018 com remissão completa (beta-2 microglobulina = 1,56 mg/L, Hb = 15,5 g/dL, albumina = 4,06 g/dL, ausência de pico monoclonal em gama), com manutenção com meio comprimido de talidomida por dia, por 2 anos. Em 2022 apresentou progressão da doença sendo iniciado novamente CTD (1 ciclo) e mais 7 ciclos com Bortezomibe (VTD) então disponível no SUS. Nova RPMB e novo TACTH em março de 2023 com nova remissão completa. **Discussão:** O medicamento Bortezomibe permitiu uma nova resposta e por considerarmos que uma nova recidiva acontecerá e que no SUS não teremos novas drogas tão cedo, optamos pela tentativa de aprofundar a resposta com um segundo transplante e com isso possivelmente prolongar a remissão. Os resultados de um novo TACTH são favoráveis, em geral, em recidivas tardias (>3 anos) como no caso em questão. **Conclusão:** Aproximadamente 90% dos pacientes com MM são tratados pelo SUS, e o tratamento realizado é uma opção para maior duração da remissão e consequentemente maior sobrevida, ganhando tempo até que novas drogas estejam disponíveis neste âmbito.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.775>

ANÁLISE DO PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DO MIELOMA MÚLTIPLO NO BRASIL NOS ÚLTIMOS 5 ANOS

ACDB Gomes, FC Rosa, GS Zveibil, JA Ferreira, MEBS Canto

Universidade Cidade de São Paulo (UNICID), São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: Traçar o perfil epidemiológico do mieloma múltiplo (MM) nos últimos cinco anos no “Brasil”. **Materiais e métodos:** Estudo epidemiológico ecológico de série temporal a partir da coleta de dados de 2018 a 2022 no Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/DATASUS). Foram estudadas o perfil epidemiológico do mieloma múltiplo através das seguintes variáveis: sexo, faixa etária e ano do diagnóstico, sendo avaliadas segundo cada região do Brasil. Utilizou-se o meio de estatísticas descritivas para a análise dos dados. **Resultados:** No período analisado, tiveram 18.224 diagnósticos no Brasil por mieloma múltiplo. O sexo mais acometido foi o masculino com 9.576, correspondendo a 52,54%. Em relação à faixa etária, a mais acometida foi a partir dos 45 anos, sendo a idade mais afetada entre 55 a 74 anos com 11.009 casos, sendo 60,40%. No que tange o ano de diagnóstico, desde o ano de 2020 houve um aumento do número de diagnósticos: 2020 (3.379), 2021 (3.828), 2022 (4.446) sendo o último o mais afetado, o qual corresponde a 24,39% dos casos. Em todas as variáveis analisadas a região Sudeste foi a mais afetada pela doença com 8.941 dos casos (49,06%), seguido da Nordeste

com 4.017 (22,04%), Sul com 3.296 (18,08%), Centro-Oeste com 1.257 (6,89%) e Norte com 713 (3,91%). **Discussão:** O mieloma múltiplo possui distribuição mundial, sendo a segunda, mais comum entre as doenças “onco-hematológicas”, e é a doença maligna óssea primária mais comum. Nesse estudo epidemiológico, observando-se as variáveis analisadas é possível notar um aumento de casos nos últimos anos. Diante disso, é válido questionar se o aumento do número de casos em 2022 seria o natural da doença ou se o período pandêmico ocasionou atrasos no diagnóstico. Ademais, o estudo também destaca que o maior número de casos ocorreu no sexo masculino e em idades mais avançadas, o que está de acordo com o descrito nas literaturas. Ao observar os resultados, os números apresentados se tornam preocupantes quando analisados junto à taxa de mortalidade da doença entre 2018 a 2021 pelo DATASUS, em que teve uma redução no ano de 2019 para o de 2020, mas voltou a ter um crescimento no número de óbitos no ano de 2020 para 2021, gerando um questionamento sobre o diagnóstico precoce e um tratamento de qualidade para a doença e qual a influência da COVID-19 nessas informações. **Conclusão:** Os resultados obtidos contribuem para um maior conhecimento sobre o MM e revelam a necessidade de investimentos em políticas públicas, com profissionais mais capacitados de forma a ter mais diagnósticos precoce e tratamento adequado para controle da doença, evitando assim o desenvolvimento de complicações e desfechos ruins, como óbito.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.776>

ANÁLISE DO PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E DESFECHO PRIMÁRIO EM AMBULATÓRIO MULTIDISCIPLINAR DE AMILOIDOSE DO HOSPITAL DE BASE DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO

BR Lima, MFG Severino, AS Ferreira, LGD Paolo, LJM Silva, RS Colombo, LM Moraes, IG Vitoriano, ML Buka, CE Miguel

Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP), São José do Rio Preto, SP, Brasil

Objetivo: Discussão sobre o perfil populacional e tratamento em pacientes com doença rara, em ambulatório de especialidade sobre Amiloidose. **Materiais e métodos:** Análise e revisão sistemática de prontuários, associado a entrevistas com os pacientes supracitados. **Resumo:** Este trabalho visa contemplar análise do perfil epidemiológico e desfecho primário em pacientes com Amiloidose em ambulatório multidisciplinar de especialidades com enfoque nesta patologia, no Hospital de Base de São José do Rio Preto. O ambulatório porta um total de doze pacientes, sendo três mulheres (25 %) e nove pacientes homens (75%), com idade que varia de 55 a 82 anos, com média de idade de sessenta e oito anos, em sua maioria de etnia branca, que compreende quase a totalidade dos casos, com resultado de 82 % (09 casos). Em relação ao acometimento de órgãos temos a presença de 66% de acometimento cardíaco, seguido de 50% de acometimento renal e 10% de acometimento neuropático. No quesito desfecho primário,

considerando esta variável como óbito, tivemos no total a presença de seis óbitos, 50% dos casos, sendo entre eles cinco devido quadro de sepse o que corresponde a 83% do total, e um caso de óbito por arritmia cardíaca e choque cardiogênico, total de 16% de todo o número de pacientes contemplados no ambulatório. **Discussão:** Amiloidose é uma doença sistêmica, caracterizada pelo depósito anormal de proteína amiloide em órgãos alvo, levando a sua disfunção, sendo identificada nas biopsias devido a birrefringência cor verde maçã após coloração com o corante vermelho do congo, e o tipo de proteína amiloide precursora define o subtipo da doença. A Amiloidose AL é a mais comum, causada pela deposição de cadeias leves de imunoglobulinas que são produzidas pelos plasmócitos, podendo levar ao acometimento renal, hepático, cardíaco, medula óssea além de nervos. Outros tipos também podem ser identificados como a Amiloidose A, que é decorrente da deposição de fibrilas amiloides em vigência de quadros inflamatórios crônicos como artrite reumatoide, além de Amiloidose por transtirretina que pode ser selvagem ou mesmo familiar. **Conclusão:** A análise do perfil epidemiológico e desfecho primário dos pacientes, permite a compreensão do quadro atual, associado a avaliação das principais causas de óbito e possibilidade de atuação nos fatores de risco. Este estudo visa contemplar estas variáveis, na tentativa de melhora da qualidade de vida do paciente e no atendimento prestado.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.777>

HIPERTENSÃO PULMONAR GRAVE REVERSÍVEL COM TRATAMENTO ANTI PLASMOCITÁRIO EM MIELOMA MÚLTIPLO INDOLENTE: RELATO DE CASO

AFV Agreda, JVR Oliveira, MAC Sartori, RBE Nogueira, LDV Grassi, IS Macêdo, MA Pinto, EA Junior, V Rocha, GA Martinez

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

Introdução/Objetivo: A hipertensão pulmonar associada a gamopatias monoclonais (GM) é descrita, porém é rara em casos de mieloma múltiplo indolente (MMI). Neste contexto, relatamos o caso de uma paciente com MMI associado a hipertensão pulmonar grave revertida com terapia anti-plasmocitária. **Material e métodos:** Dados obtidos através da revisão de prontuário clínico de paciente no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo em 2023. **Resultados:** Paciente, 58 anos, do sexo feminino, iniciou com dispneia classe funcional (CF) II em 2016, sendo diagnosticada com hipertensão pulmonar (HP) idiopática. Na época, iniciado tratamento com sildenafila e furosemida para controle de sintomas. Apresentava ecocardiograma (ECO) com evidência de HP grave, com pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) de 68 mmHg, disfunção diastólica grau I, ventrículo esquerdo com função normal, fração de ejeção de 68%, com discreto derrame pericárdico. Progrediu com piora clínica de CF para III nos dois anos seguintes, tendo realizado novo ECO com aumento da PSAP

para 100 mmHg, e Cateterismo Cardíaco Direito (CCD) com Resistência Vascular Pulmonar (RVP) 17,9 Wood's, Débito Cardíaco (DC) de 2,9L/min, sendo iniciada terapia com ambrisentana com melhora parcial. Durante a investigação etiológica da HP, foi realizada eletroforese de proteínas com evidência de componente monoclonal de 3 g/dL. Prosseguiu-se com investigação de doença plasmocitária: imunofixação IgG/kappa, relação Kappa/Lambda livres:10,1. Avaliação medular: celularidade aumentada e presença de 17,2% de plasmócitos, imunofenotipagem: com clonalidade kappa, e ausência de lesões de órgão alvo para mieloma, compatível com diagnóstico de MMI. Dado a possibilidade de HP estar relacionada à neoplasia plasmocitária, e devido a indisponibilidade inicial de bortezomib, foi iniciado tratamento com ciclofosfamida e dexametasona, porém tanto o MMI quanto a HP não mostraram resposta ao tratamento instituído. Posteriormente é modificado esquema para bortezomibe/ciclofosfamida/ dexametasona. Realizado 10 ciclos, com negativação do CM e resolução da HP demonstrada pelo novo CCD RVP 4,5 woods e DC 4,5 L/min, e ECO com PSAP 29 mmHg. Após isso, foi submetida, em abril de 2022, a transplante de células tronco hematopoieticas (TCTH) autólogo, condicionamento com melfalano 200 mg/m². Quinze meses após o TCTH, a paciente mantém resposta laboratorial e hemodinâmica. **Discussão:** Dentre as GM, a HP é uma complicação estabelecida na síndrome de POEMS, com uma incidência relatada em 5-40%, mas também pode estar associada a outras discrasias plasmocitárias, incluindo GMSI (gamopatia monoclonal de significado indeterminado) e mieloma múltiplo, além de outros distúrbios hematológicos e mieloproliferativos. Existem escassos relatos de casos de HP no cenário de MMI. O mecanismo subjacente da HP neste cenário ainda não está claro, mas a fisiopatologia pode envolver citocinas ou processo humoral, uma vez que a HP foi reversível com o tratamento do MMI. **Conclusão:** A HP relacionada a MMI é um quadro raro. Durante a investigação de quadros de HP de etiologia indefinida, deve-se sempre lembrar da possibilidade de associação com gamopatias monoclonais. A importância de entender essa associação é grande, visto que parece haver uma boa resposta da HP ao tratamento do clone plasmocitário.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.778>

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DO MIELOMA MÚLTIPLO DE 2013 A 2023 NO BRASIL

CO Costa, AFC Fernandes

Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil

Introdução: O câncer é um problema de saúde pública de âmbito mundial. O Mieloma Múltiplo é uma das principais neoplasias hematológicas. Conhecer o perfil de morbidade é de suma importância, pois a doença pode apresentar-se desde assintomática ou até desenvolver complicações com dores ósseas, fraturas e infecções constantes que estão

relacionados ao perfil da doença. **Objetivo:** Identificar o perfil epidemiológico do Mieloma Múltiplo no Brasil no período de 2013 a 2023. **Métodos:** Estudo descritivo de abordagem quantitativa, sendo extraído os dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde - DATASUS do período de 2013 a 2023 em âmbito nacional. **Resultados:** Nos últimos dez anos houve um total de 27.763 casos novos dessa neoplasia no país, sendo o sexo masculino correspondente ao maior número dos casos com 14.715 seguido do sexo feminino com o total de 13.048 casos. Em relação às regiões do país, verifica-se disparidades entre as regiões no número de casos diagnosticados nos últimos dez anos. A região sudeste ocupa o primeiro lugar com um total de 12.747 casos diagnosticados, a região nordeste ocupa o segundo lugar com um total de 6.700, a região sul está em terceiro com 5.244, seguidos de centro-oeste com 1.997 e norte em último lugar com 1.075 casos diagnosticados. As diferenças nos números podem estar relacionadas a fatores como: dificuldade na identificação dos sintomas da doença, acesso limitado aos serviços de saúde e a exames diagnósticos, diferença no número de serviços de oncologia dentre as regiões, entre outros fatores. Em relação a modalidade de tratamento, a quimioterapia ocupa o primeiro lugar como terapêutica mais utilizada em 24.830 pessoas para o tratamento, seguida de radioterapia com 2.796, combinação de duas modalidades (químio e radio) com 66 e cirurgia em 68 pessoas para tratamento. Dentro do período em estudo, observa-se um aumento no número total de diagnósticos novos, em 2013 houve um total de 2.325 diagnósticos e em 2022 um salto para 3.322 diagnósticos e no primeiro semestre de 2023 o registro parcial de 731 diagnósticos. **Conclusões:** A análise do perfil epidemiológico do Mieloma Múltiplo no âmbito nacional, nos últimos dez anos, auxilia aos profissionais de saúde e gestores na alocação de recursos em saúde conforme disparidades regionais, buscando o diagnóstico precoce e tratamento em tempo oportuno conforme legislação, podendo reduzir a morbidade relacionada a doença e promoção da saúde para a população em geral.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.779>

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA E GESTAÇÃO: UM DILEMA QUE PODE TER UM FINAL FELIZ

AFC Vecina^a, JR Assis^a, MA Goncalves^b,
DR Spada^a, JA Rena^a, GMM Pascoal^a,
BN Nascimento^a, CAV Caldeira^a,
VLNBD Avila^a, MG Cliquet^a

^a Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde,
Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-SP), São Paulo, SP, Brasil

^b Conjunto Hospitalar de Sorocaba (SES/SECONCI), Sorocaba, SP, Brasil

Introdução: As leucemias agudas (LA) são neoplasias hematológicas de curso rapidamente agressivo, porém curáveis, que eventualmente podem acometer mulheres em idade

gestacional, numa incidência aproximada de 1 para 100.000 gestações. Quando a gravidez é complicada com o diagnóstico de LA, surge o dilema entre arriscar a sobrevida materna, adiando a quimioterapia e o potencial dano fetal ao ser exposto a drogas anti-neoplásicas. **Objetivo:** Relatar caso de paciente diagnosticada com Leucemia Mieloide Aguda durante a gestação. **Relato do caso:** V.P. J, 39 anos, G3P2A0, diagnosticada com LMA em 25/10/22, na 25^a. semana de gestação. Apresentava medula óssea com 93,6% de blastos exibindo CD33 ++, CD13 parcial, CD117 parcial, MPO parcial, CD34 negativo, HLA-DR negativo e cariótipo normal (46, XX). Recebeu indução padrão para LMA com daunorubicina 60 mg/m²/dia por 3 dias e citarabina 100 mg/m²/dia por 7 dias, alcançando Doença Residual Mensurável (DRM) negativa por citometria de fluxo. Submetida a 1^a. consolidação com citarabina na dose de 1,5 g/m² em 30/11/22. Em seguimento obstétrico, devido aos achados ultrassonográficos de oligo âmnio, restrição de crescimento intra-uterino e centralização hemodinâmica fetal, a paciente foi submetida a cesárea em 21/12/22, no D22 da consolidação, com 33 semanas de gestação. O recém-nascido, apresentava exame físico normal, porém alterações no hemograma (Hb = 10,9 g/dL, L = 3700, N = 110, p = 757.000). Apresentou quadro infeccioso sem foco aparente nos primeiros dias de vida, recebendo antibiótico e alta com recuperação hematológica em 15/01/23. Após o parto, a paciente seguiu o regime de consolidação com 3,0 g/m² de Citarabina por mais 3 ciclos, mantendo DRM negativa ao final da consolidação (06/04/23). O bebê está com 7 meses de vida e apresenta crescimento e desenvolvimento normais. **Discussão:** Há poucos dados na literatura abordando o tratamento e o desfecho das LAs na gestação. Alguns apontam para uma sobrevida semelhante à da população em geral tratada para LA, entretanto com uma incidência maior de aborto, natimorto e parto prematuro. Aparentemente, se a doença ocorre no 1^o. trimestre, é aconselhável a interrupção da gestação a fim de promover a possibilidade de tratamento adequado. Durante o 2^o. e o 3^o. trimestres, a quimioterapia pode ser empregada, junto ao monitoramento fetal, permitindo a remissão da leucemia e o parto de RNs sem malformações, sendo também possível adiar o início do tratamento para o pós-parto quando a leucemia é diagnosticada no 3^o. trimestre. No caso relatado, por encontrar-se ainda no 2^o trimestre, o início do tratamento não pôde ser postergado, sendo optado pela indução padrão, mas pela consolidação em menor dose, obtendo um desfecho positivo, com a obtenção de DRM negativa. O RN apresentou alterações hematológicas transitórias, descritas em literatura, porém segue um desenvolvimento normal para a idade. **Conclusão:** O diagnóstico de LMA durante a gestação representa um desafio em relação a conduta terapêutica. Contudo, o uso de quimioterapia é relativamente segura no segundo e terceiro trimestres, possibilitando um desfecho positivo tanto para a mãe, quanto para o bebê.

AValiação Inicial dos Benefícios da Implementação de um Novo Serviço de Transplante Autólogo de Células Tronco Hematopoiéticas (TCTH) no Tratamento de Pacientes com Mieloma Múltiplo em Hospital Público Terciário

JWL Júnior^a, JVF Souza^b, FACB Júnior^b,
MO Ughini^c, FL Moreno^c, TB Soares^c

^a Liga Mossoroense de Estudos e Combate ao Câncer (LMECC), Mossoró, RN, Brasil

^b Faculdade Nova Esperança de Mossoró (FACENE), Mossoró, RN, Brasil

^c Hospital Nossa Senhora da Conceição (HNSC), Grupo Hospitalar Conceição (GHC), Porto Alegre, RS, Brasil

Introdução: O mieloma múltiplo (MM) é responsável por 10% das neoplasias hematológicas. O uso de apenas agentes alquilantes e corticosteróides foram por muito tempo as únicas opções para o seu tratamento. Nas últimas décadas, a terapia de altas doses, seguida de TCTH mostrou sobrevida livre de progressão (SLP) maior, sendo então instituída como terapia padrão após terapia inicial. O TCTH no Hospital Nossa Senhora da Conceição (HNSC), em Porto Alegre/RS, começou a ser realizado em dezembro de 2021. Visto que o HNSC não possuía serviço de TCTH próprio, o estudo comparou os resultados dos pacientes que realizaram o TCTH em outros hospitais com os que o fizeram no HNSC, identificando o tempo de espera para realização do TCTH, tempo de enxertia, toxicidade inicial, complicações e resposta até cem dias pós-TCTH. **Métodos:** O estudo foi uma coorte retrospectiva, com alocação dos pacientes portadores de mieloma múltiplo do HNSC que fizeram o TCTH no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), na Santa Casa da Misericórdia de Porto Alegre (SC) e no HNSC, em 2017, 2018, 2019 e 2022. Foram analisadas as características clínicas: idade, sexo, tipo de mieloma, status performance (ECOG), e os desfechos: tempo entre diagnóstico e realização do TCTH, tempo para a enxertia, complicações presentes no pós-TCTH (neutropenia febril, internamento em UTI, colite neutropênica e mucosite) e respostas obtidas no D +100 pós TCTH. Os dados foram codificados e analisados pelo software *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 20. **Resultados:** 26 pacientes foram incluídos na amostra. 7 (26,9%) realizaram o TCTH no HCPA, 10 (38,5%) na SC e 9 (34,4%) no HNSC. 16 (61,5%) eram do sexo masculino. A média de idade foi 57,5 anos. 9 (34,6%) expressavam IgA, 6 (23,1%) expressavam cadeias leves lambda ou kappa, 5 (19,2%) expressavam IgG, 5 (19,2%) expressavam proteínas mistas (cadeias leves lambda ou kappa + IgG ou IgA) e 1 (3,8%) era não secretor. 18 tinham ECOG de 0 a 2 e os 8 restantes ECOG 3. O desfecho principal, tempo de espera do diagnóstico até o tratamento, mostra que o tempo de espera dos pacientes que realizaram o TCTH no serviço próprio (HNSC) foi menor e estatisticamente significativo (p 0,47) do que aqueles que foram encaminhados para realização em outros serviços. O tempo de enxertia dos que fizeram o TCTH no HNSC teve uma

média de 10,3 dias, enquanto no HCPA foi de 14,7 dias e na SC foi de 13,5 dias. **Discussão e conclusão:** Os pacientes que realizaram TCTH no HNSC tiveram uma espera média de 10 meses, enquanto os outros tiveram uma espera média de 18 e 19 meses, respectivamente. Fato que mostra a importância de se ter um serviço de TCTH num hospital público terciário que é referência para o tratamento de doenças hematológicas na região, possibilitando um tratamento padrão-ouro, sem atrasos e com maior possibilidade de SLP. As complicações referidas no pós-TCTH imediato foram semelhantes entre os grupos, fato também esperado devido às particularidades inerentes ao regime de condicionamento utilizado. O estudo tem limitações, sendo a principal o tempo de acompanhamento dos pacientes incluídos, que só foi até cem dias após o transplante, não sendo possível avaliar o SLP desses pacientes a longo prazo.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.781>

HOW PUBLIC POLICIES HAVE IMPROVED THE OVERALL SURVIVAL OF TRANSPLANT ELIGIBLE NEWLY DIAGNOSED MULTIPLE MYELOMA PATIENTS IN THE CHILEAN PUBLIC HEALTH SYSTEM

E Galindo ^a, P Graffigna ^a, M Russo ^b,
X Valladares ^a, C Gajardo ^a, D Zambrano ^a,
V Lizama ^a, M Roa ^a, K Lopez ^a, G Espinoza ^a,
C Pena ^a

^a Hospital Del Salvador, Santiago, Chile

^b Universidad Diego Portales, Santiago, Chile

Background: In Chile, particularly in the public system, treatment of patients with transplant eligible newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) has evolved, being divided into 4 treatment periods endorsed and financed by the Ministry of Health, since 2000. **Objectives:** Evaluate the overall survival (OS) of patients with transplant eligible NDMM in different periods of time, defined according to the strategy and treatment scheme. **Materials and methods:** Ambispective observational cohort study. A total of 213 $\leq$ 65 years patients from our institutional registry were analyzed. Since 2013 the registry is prospective. Four periods were defined: Period 1 (P1) from 2000 to 2007, in which there was only melphalan-prednisone as treatment; Period 2 (P2) from 2008 to 2013, in which thalidomide began to be used for some young patients, in addition to autologous stem cell transplantation (ASCT) in some cases; Period 3 (P3) from 2014 to 2018, in which the protocol to be used was cyclophosphamide - thalidomide - dexamethasone (CTD) and ASCT; Period 4 (P4) from 2019 to 2022, in which triplets based on bortezomib, ASCT and post-transplant maintenance with lenalidomide were used. The indications for ASCT in all periods were restrictive: Only for patients $\leq$ 60 years in very good partial response (VGPR) or better. Treatment in the different periods, early mortality (defined as death within the first 6 months of diagnosis), and OS of each group were analyzed. **Results:** There were 37 patients at P1, 56 at P2, 61 at P3,

and 59 at P4. At P1, 65% of patients were treated with a melphalan-prednisone regimen, 8% vincristine - doxorubicin - dexamethasone (VAD) regimen and 8% with a thalidomide-based regimen. No ASCT was performed, and early mortality rate was 24%. At P2, 71% were treated with a thalidomide-based regimen (13% CTD, 87% thalidomide - dexamethasone), 20% melphalan-based regimen, and 2% bortezomib-based regimen. 21% had ASCT performed and 9% received maintenance (thalidomide-based). Early mortality was 16%. At P3, 90% received a thalidomide-based regimen (82% CTD) and 10% bortezomib-based regimen. 33% underwent ASCT, 20% received maintenance (thalidomide-based) and early mortality was 16%. At P4, 97% were treated with bortezomib-based regimen. 36% were transplanted. Maintenance was administered to 75% of patients, 93% based on lenalidomide. Early mortality was 7%. With a median follow-up of 77.5 months, the median OS for the entire group was 55.1 months. The median OS of P3, P2 and P1 was 96, 35 and 25 months respectively ($p < 0.0001$). Due to the short observation time of P4, the mean OS cannot yet be determined. **Discussion:** OS has increased in each treatment period. Induction regimens have gone from being melphalan-based, then thalidomide-based, to finally being mostly bortezomib-based. Transplant and maintenance rates have increased over time. Early mortality has decreased, especially in the last period (P4). The median OS of P3 is 8 years, better than expected, as the induction and maintenance regimen was mainly thalidomide-based. P4 showed a trend of an even better OS. Longer follow up is needed. **Conclusion:** Public policies, through the progressive incorporation over time of new drugs (for example, proteasome inhibitors or immunomodulators) and combinations of these, associated with the reduction of gaps in access to ASCT, have improved the OS of transplant eligible NDMM patients. With these advances, it has been possible to democratize access to high-cost and first-line therapies in the Chilean public health system for these patients.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.782>

IMPACT OF THE CREATION OF A MULTIDISCIPLINARY GROUP FOR THE STUDY OF AMYLOIDOSES IN A DEVELOPING LATIN AMERICAN COUNTRY

E Galindo ^a, C Pena ^{b,c,d}, J Matalama ^{d,e,f,g},
J Alvarez ^h, R Valjalo ⁱ, C Jeraldo ^j, P Villegas ^j,
G Mendez ^k, J Larrondo ^l, M Gosch ^l, C Vargas ^m,
F Verdugo ^h

^a Geriatric Residency Program. Universidad de Chile (UCH). Santiago, Chile

^b Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Chile, Santiago, Chile

^c Hematology Unit, Hospital del Salvador, Santiago, Chile

^d Center for Advance Clinical Research (CICA)
Oriente, Faculty of Medicine, University of Chile,
Santiago, Chile

^e Translational Neurology and Neurophysiology
Laboratory (NODO Lab), Faculty of Medicine,
University of Chile, Santiago, Chile

^f Department of Neurological Sciences, Faculty of
Medicine, University of Chile, Santiago, Chile

^g Biomedical Neuroscience Institute (BNI), Faculty of
Medicine, University of Chile, Santiago, Chile

^h Cardiology Unit, Hospital del Salvador, Santiago,
Chile

ⁱ Nephrology Unit, Hospital del Salvador, Santiago,
Chile

^j Pathology Service, Hospital del Salvador, Santiago,
Chile

^k Department of Pathology, Faculty of Medicine,
Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago,
Chile

^l Dermatology Unit, Hospital del Salvador, Santiago,
Chile

^m Internal Medicine Service, Hospital del Salvador,
Santiago Chile

Background: Amyloidosis represent a diagnostic challenge, due to a low clinical suspicion and the technical difficulty involved in correct typing of amyloid. Recognition of the clinical picture is usually delayed, in part due to its multisystemic and nonspecific involvement. Moreover, treatments are mostly of high cost, which makes it a difficult disease to manage in developing countries. **Objectives:** The objective of this study was to evaluate the impact of the creation of an Amyloidoses multidisciplinary study group in a public center in a developing Latin American country, in terms of increasing diagnostic and improving correct classification, management and survival. **Methods:** An observational analytic ambispective cohort study was made. All patients in the amyloidosis registry of our center from 2005 to 2022 were included. We divided the cohort in 2 groups, period 1 (P1) that included years 2005 to 2014 (without amyloidosis study group), and period 2 (P2) that included years 2015 to 2022 (with amyloidosis study group). **Results:** Fifty-six patients with diagnosis of amyloidosis were included: 12 in P1 and 44 in P2. Classification according the “Mayo 2012” prognostic score was done in 8% of AL amyloidosis patients in P1 vs 40% in P2 ($p=0.035$), and according to the “European prognostic score” in 8% vs 50% ($p=0.009$), respectively. Early mortality rate was 67% in P1 and 30% in P2 ($p=0.020$). The estimated 5-years overall survival (OS) of the whole cohort was 16.7% in P1 vs 43.6% in P2 ($p=0.017$). **Discussion:** We were able to increase diagnosis by a 366%, and significantly improve classification and treatment in P2. Importantly, early mortality decreased, and OS was better. **Conclusion:** The creation of a multidisciplinary Amyloidosis study group improved diagnosis, classification, and outcomes of patients in a developing Latin American country.

ANÁLISE DE SOBREVIDA EM PACIENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO EM SERVIÇO DE REFERÊNCIA DO ESTADO DE SÃO PAULO

ACP Silva ^a, NBS Tavares ^b, G Augusto ^a,
JG Bigonha ^a, LN Chaer ^a, AL Tavares ^a, P Vicari ^a,
CEF Gonçalves ^a, VLP Figueiredo ^a

^a Serviço de Hematologia, Hospital do Servidor
Público do Estado de São Paulo (HSPE), Instituto de
Assistência Médica ao Servidor Público Estadual
(IAMSPE), São Paulo, SP, Brasil

^b Universidade Paulista (UNIP), São Paulo, SP,
Brasil

Introdução: O mieloma múltiplo (MM) é um câncer decorrente da proliferação clonal de plasmócitos na medula óssea. Com os tratamentos disponíveis atualmente foi possível aumentar a sobrevida dos pacientes, mas os desfechos clínicos permanecem divergentes em diferentes regiões. Há pouca informação sobre tratamentos, sobrevida e perfil dos pacientes com MM no Brasil. **Objetivo:** Realizar análise de sobrevida em pacientes com MM do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo. **Metodologia:** Coorte retrospectiva com coleta em prontuário de dados demográficos e clínicos de pacientes com MM atendidos entre 2010 e 2022. Avaliadas sobrevida global (SG) e livre de progressão (SLP) com a curva de Kaplan-Meier, teste log-rank e análise de regressão de Cox. **Resultados:** Amostra com 99 pacientes (49 homens); mediana de 64 anos ao diagnóstico (40 a 89); subtipos: IgG 54,5%, IgA 17,2%, cadeia leve 23,2% e sem informação 5,1%; estadiamento International Staging System (ISS): I 10%, II 34%, III 38% e sem dados 17%. Em 1ª linha, 66,7% receberam bortezomibe, ciclofosfamida e dexametasona (VCD), 77,9% receberam protocolos com bortezomibe. Em 2ª linha ou posterior, 15% daratumumabe e 6% carfilzomibe. SG mediana foi de 77 meses (IC95%: 42,3 - 111,6) e a SLP de 27 meses (IC95%: 16,5 - 37,4). Atingiram resposta completa 12,1%, resposta parcial muito boa 20,2% e sem dados de resposta em 43,4%. Submetidos a transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) 30,3% dos pacientes, com SG e SLP de 117 e 54 meses respectivamente. No grupo não submetido a TCTH, a SG e SLP foram de 70 e 21 meses com $p=0,026$ e $<0,0001$ respectivamente. Apresentaram significância para SG o número de ciclos na 1ª linha com HR 0,67 (IC95% 0,53-0,86, $p=0,002$) e o TCTH com HR 0,11 (IC95% 0,33-0,39, $p=0,001$). O subtipo do MM e ISS não influenciaram a SG e SLP. **Discussão:** O MM representa cerca de 15% das malignidades hematológicas, mais incidente em idosos acima de 60 anos. Após 16 anos do uso do bortezomibe, os estudos demonstraram melhora em sobrevida com segurança, portanto essa droga é utilizada em diversos protocolos. A SG em estudos varia de 61 a 67 meses e a SLP varia de 31 a 38 meses, com as maiores taxas encontradas em esquemas com bortezomibe. A maioria dos pacientes deste estudo receberam em 1ª linha regimes com bortezomibe. Estudo MMyBRAVe (Brasil), de pacientes diagnosticados entre 2008 a 2016, demonstrou SG de 70 meses, o presente estudo demonstrou SG de 77 meses, que pode ser atribuído à incorporação de novos agentes à 1ª linha de tratamento. Sabe-se que os imunomoduladores e os inibidores de proteassoma associados ao TCTH melhoraram a sobrevida, entretanto o

TCTH não é uma opção viável em aproximadamente 75% dos casos, seja devido à idade, comorbidades ou indisponibilidade nos serviços. Atualmente, apesar de se questionar o papel do TCTH, este permanece como padrão terapêutico para os pacientes elegíveis. Neste estudo, ambas SG e SLP foram maiores com TCTH e, divergindo da literatura, o ISS não influenciou a sobrevida, o que pode ser explicado pelo tamanho e falta de dados do estadiamento em 17% da amostra. **Conclusão:** O tratamento do MM permanece heterogêneo a depender da disponibilidade das drogas, portanto estudos de vida real, como o apresentado, são importantes para melhor caracterização clínica quanto às respostas e desfechos em diferentes serviços.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.784>

ANÁLISE DO ESCORE DE FRAGILIDADE DO INTERNATIONAL MYELOMA WORKING GROUP EM UMA COORTE PROSPECTIVA DE VIDA REAL, DE PACIENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO RECÉM DIAGNOSTICADOS NA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

VV Santos, RJPM Filho, RD Portugal, A Maiolino

Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: O mieloma múltiplo (MM) representa 15% das neoplasias hematológicas e a incidência está aumentando devido ao envelhecimento da população. Nesse contexto um aprimoramento com análise das comorbidades associado a escalas geriátricas que avaliam a atividade diária podem identificar pacientes em diferentes grupos de risco sendo possível adaptá-los a diferentes estratégias de tratamento. O International Myeloma Working Group (IMWG) propôs um sistema de pontuação para o cálculo da fragilidade do paciente com MM como preditor de sobrevida global, eventos adversos e tolerabilidade ao tratamento com base nos seguintes scores: idade, Atividade de Vida Diária (ADL), Instrumento de atividade de vida diária de Lawton (IADL) e Índice de Comorbidade de Charlson (ICC). No Brasil existe uma escassez de registros epidemiológicos sobre o MM, bem como de dados que explorem as comorbidades e fragilidade dessa população. **Objetivos:** Analisar o escore de fragilidade IMWG dos pacientes recém diagnosticados no Rio de Janeiro no ambulatório de MM da UFRJ **Pacientes e métodos:** Para o cálculo do escore de fragilidade IMWG foram utilizado sistema de pontuação baseado na idade e nas escalas de avaliação geriátricas ICC, ADL e IADL. O Escore de Fragilidade IMWG é composto pela graduação Fit = 0; Intermediário = 1 e Frágil = 2 pontos. A graduação de pontos validada por este sistema prevê para a idade: < 75 anos = 0; 75-80 anos = 1; >80 anos = 2, para o ICC: $\leq 1 = 0$ e $\geq 2 = 1$, para o ADL: $> 4 = 0$ e $\leq 4 = 1$ e para o IADL: $> 5 = 0$ e $\leq 5 = 1$. **Resultados:** Na análise, de n = 39 pacientes diagnosticados com MM, 21 (54%) tinham idade ≥ 65 anos, a idade mediana da população estudada foi de 66 anos (36-91) anos. O estadiamento ISS foi: I- n = 12 (31%), II- n = 12 (31%), III- n = 15 (38%). O Performance Status ECOG (1-4) no diagnóstico na população total do estudo foi: 0- 1 (3%), 1-

n = 5 (13%), 2- n = 7 (18%), 3- n = 20 (51%), 4- n = 6 (15%). A avaliação de comorbidades pelo ICC foi: ICC: ≤ 1 , n = 4 (10%) e $\geq 2 = 35$ (90%). A atividade diária de Katz: > 4 , n = 18 (46%) e ≤ 4 , n = 21 (54%). E atividade de vida diária de Lawton: > 5 , n = 10 (26%) e ≤ 5 , n = 29 (74%). E com esses dados a distribuição a o escore de fragilidade IMWG foi: Fit n = 2 (5%), Unfit n = 15 (38%) e Frail n = 22 (56%). **Discussão:** A análise prospectiva de pacientes de vida real recém diagnosticados com MM mostrou que 56% dos pacientes são frágeis, números acima dos reportados na literatura pelo IMWG. No entanto, alguns pacientes pontuaram apenas pelo critério da idade. A idade já foi apontada em diferentes estudos como um fator prognóstico adverso, porém estudos recentes mostram que a fragilidade não tem relação apenas com a idade biológica. A idade como fator prognóstico tem recebido crítica em muitos trabalhos na literatura. O ECOG 3 e 4 foi identificado em 76% da amostra, o que exclui esses pacientes de estudos clínicos. O uso de escalas mais precisas e adaptadas ao MM é necessária para definir sobrevida e estratégias terapêuticas e a inclusão de pacientes em estudos clínicos. **Conclusão:** Esses dados indicam uma população de vida real que na prática clínica requerem cuidados especiais de saúde como ajuste nas doses de drogas anti-MM, que geralmente são excluídos de estudos clínicos e que tem expectativa de vida curta.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.785>

OCORRÊNCIA SIMULTÂNEA DE MIELOMA MÚLTIPLO E LINFOMA HODGKIN: RELATO DE CASO

TF Dios^a, GH Fernandes^a, GTM Moraes^a, GO Borges^a, IDM Gonçalves^a, JVM Cunha^a, RT Queiroz^a, RMS Soares^b, FSB Ferreira^b, FD Xavier^{a,b}

^a Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil

^b Hospital DF Star, Brasília, DF, Brasil

Introdução/objetivo: A concomitância entre diferentes neoplasias hematológicas é um evento raro. Este relato de caso descreve uma paciente de 50 anos que apresentou inicialmente diagnóstico de Mieloma Múltiplo (MM) e durante seu seguimento foi diagnosticado Linfoma Hodgkin (LH) clássico. **Material e métodos:** Revisão de prontuário da paciente e de literatura. As bases de dados utilizadas foram SciELO e PubMed. **Relato de caso:** Paciente feminina, 50 anos, previamente hígida, apresentou quadro de febre, anemia (Hb 9,3 g/dL) e linfonodomegalias. Investigação realizada em agosto/2022 revelou presença de pico monoclonal (IgG 2.848 mg/dL e Kappa 938 mg/dL); biopsia de linfonodo evidenciou infiltração parcial por plasmocitoma/mieloma múltiplo; biopsia de medula óssea tinha presença de 25% de plasmócitos clonais e FISH evidenciou alteração citogenética (t(11;14) +11), compatível com diagnóstico de MM. Iniciou tratamento quimioterápico com Daratumumabe em combinação com Bortezomibe, Talidomida e Dexametasona (protocolo Dara-VTD), com resposta parcial muito boa. No entanto, durante seguimento, apresentou persistência de febre e surgimento de sudorese e perda ponderal. A Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET-

CT) mostrou persistência de linfonodomegalias hipercapantes, sendo repetido biópsia de linfonodo de cadeia cervical esquerda em fevereiro/2023, com diagnóstico sugestivo de Linfoma de Hodgkin Clássico subtipo Esclerose Nodular. Foi então instituído tratamento com Brentuximabe, Adriamicina, Vimblastina e Dexametasona (protocolo A-AVD), com resposta completa. No momento, aguarda consolidação com Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas (TCTH) autólogo, protocolo Mel 200. **Discussão:** O protocolo Dara-VTD como tratamento em primeira linha para MM apresenta altas taxas de indução de resposta. Em relação ao LH, o protocolo A-AVD é o mais indicado como linha de tratamento para LH em estágios avançados não tratados anteriormente, exibindo resultado mais favorável na sobrevida em relação a outros protocolos. A ocorrência de duas neoplasias diferentes do sistema linfopoiético no mesmo paciente é extremamente rara, com incidência estimada em 1,4 a 6,5 casos/1 milhão de indivíduos. Poucos relatos de MM e LH concomitantes são encontrados na literatura. Um relato de 2016 apresenta um caso semelhante ao exposto, com paciente diagnosticado com LH que ao longo do seguimento apresentou MM. Apenas outros 3 relatos foram encontrados nos últimos 20 anos. Essa concomitância pode ser randômica ou devido ao compartilhamento de mecanismos patogênicos, já que ambos os clones neoplásicos derivam de linfócitos B. Em um dos relatos de caso, publicado por Suzuki, et al., foi realizado sequenciamento genético de ambos os tumores primários, com resultados sugestivos de que as linhagens clonais derivaram de um mesmo linfócito B progenitor. Tendo em vista essa possibilidade, mesmo que rara, o médico assistente deve estar atento a apresentações atípicas e seguir com investigação diagnóstica quando apropriado, como no caso descrito. **Conclusão:** O caso relatado apresentou um quadro raro de ocorrência simultânea de LH e MM. Ambos receberam tratamento de primeira linha, com resposta favorável. A paciente aguarda TCTH autólogo para consolidação. Poucos relatos de coexistência dessas duas neoplasias são descritos na literatura. Apesar disso, alguns mecanismos de patogênese compartilhada são sugeridos.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.786>

CÉLULAS CAR-T EXPRESSANDO UMA NOVA CONSTRUÇÃO CONTRA O ANTÍGENO INTRACELULAR MAGE-A4 INDUZEM REGRESSÃO TUMORAL COMPLETA EM MODELO DE MIELOMA MÚLTIPLO

RM Silveira^a, IP Furtado^a, DMC Fantacini^b,
R Rossetti^a, AUQ Ferreira^b, L Tsyrenov^c,
H Shiku^c, DT Covas^b, LEB Souza^a

^a Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto (FUNDHERP), Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

^b Núcleo de Biotecnologia, Instituto Butantan, Ribeirão Preto, SP, Brasil

^c Mie University, Tsu, Japan

Introdução/Objetivo: Os receptores de antígenos quiméricos (CARs) convencionais reconhecem apenas antígenos de superfície celular em sua conformação nativa. Isto limita a aplicação da terapia, já que a maioria dos antígenos associados a tumores são intracelulares. Para contornar esta limitação, desenvolvemos um novo vetor lentiviral contendo uma sequência que codifica um CAR capaz de reconhecer o complexo peptídeo/HLA formado pelo antígeno tumoral intracelular MAGE-A4 apresentado pelas moléculas HLA-A*02. MAGE-A4 é um antígeno câncer/testículo expresso por diferentes neoplasias, como mieloma múltiplo (MM), melanoma e outros. **Métodos:** Geramos um novo vetor lentiviral codificando um CAR que possui um domínio de reconhecimento derivado de um anticorpo específico para um complexo MAGE-A4:HLA-A*02. Em seguida, produzimos partículas lentivirais e as utilizamos para transduzir células T primárias. As células T resultantes, contendo o CAR direcionado a MAGE-A4, foram co-cultivadas com células de MM U266 (MAGE-A4+) ou com células do carcinoma de cólon HCT116 (que não expressam MAGE-A4), a fim de avaliar o potencial antineoplásico delas *in vitro*. Também avaliamos a liberação de IFN γ durante o cocultivo e testamos o potencial antitumoral em um modelo xenotransplante de MM utilizando camundongos NSG. **Resultados:** As eficiências de transdução do novo vetor MAGE-A4/CAR foram altas, atingindo de 57% a 84% em duas transduções de amostras de doadores diferentes. As células transduzidas apresentaram crescimento similar ao das células T não modificadas *in vitro* e expressão estável do CAR após 14 dias de expansão. A porcentagem de lise de células tumorais *in vitro* usando as células CAR-T derivadas de três doadores diferentes foi de 50%, 93% e 45%, respectivamente. A lise celular foi acompanhada pela secreção de IFN γ durante a cocultura com as células U266luc, mas não com as células HCT116luc, confirmando a especificidade ao alvo. Em um modelo xenotransplante de MM, observamos que as células CAR-T induziram regressão tumoral completa em todos os animais após 15 dias de tratamento. **Discussão:** Estudos já demonstraram a eficácia TCR artificiais contra MAGE-A4. No entanto, o uso de TCRs artificiais é limitado devido ao risco de recombinação com as cadeias do TCR nativo. Ainda, o aumento artificial na afinidade de TCR pode resultar em reconhecimento cruzado de antígenos próprios. Nosso estudo é o primeiro a demonstrar a eficácia de um CAR contra um antígeno intracelular (MAGE-A4) em modelo de MM. **Conclusões:** Demonstramos a geração de um novo vetor lentiviral codificando um CAR totalmente funcional que foi capaz de redirecionar a atividade citotóxica das células T contra células de MM MAGE-A4+HLA-A*02+ tanto *in vitro* quanto *in vivo*. Esses resultados estabelecem as bases para o desenvolvimento de uma nova terapia celular avançada contra o MM e outras neoplasias positivas para MAGE-A4.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.787>

AMILOIDOSE E NEUROPATIA PERIFÉRICA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

GO Borges^a, TF Dios^a, JVM Cunha^a,
GC Pereira^{a,b,c}

^a Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil

^b Hospital Universitário de Brasília (HUB),
Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil

^c Oncologia D'Or, Hospital DF Star, Brasília, DF,
Brasil

Objetivos: Este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão de literatura sobre a relação entre amiloidose e neuropatia periférica, abordando as manifestações clínicas, o diagnóstico e as opções de tratamento. **Material e métodos:** Revisão de artigos publicados em língua inglesa disponíveis nas bases de dados PubMed, Google Scholar e Scientific Electronic Library Online (SciELO), utilizando como palavras-chave “amyloidosis”, “peripheral neuropathy”, “light chain amyloidosis”, “neurologic abnormalities in amyloidosis”. **Resultados:** Amiloidose é um grupo heterogêneo de doenças caracterizadas por depósito de proteína amiloide em tecidos normais, provocando lesão de órgãos-alvo. A amiloidose primária, também conhecida como amiloidose por cadeias leves (AL), é uma doença maligna adquirida derivada de dis-crasia plasmocitária. Os plasmócitos clonais secretam cadeias leves de imunoglobulina kappa ou lambda monoclonais mal-formadas, que se depositam no coração, rins, trato gastrointestinal, pele e nervos periféricos. O depósito amiloide provoca lesão tecidual, podendo se manifestar como neuropatia periférica autonômica, sensitiva e motora. **Discussão:** Ao diagnóstico, cerca de 15% dos pacientes portadores de amiloidose AL apresentam neuropatia periférica autonômica, sensitiva ou motora, com prevalência variando entre 17-35%. As fibras nervosas de menor calibre e não mielinizada são acometidas precocemente, repercutindo em perda de sensibilidade dolorosa e térmica. Com a progressão da doença, há acometimento de fibras maiores, manifestando-se com hipoestesia, parestesias e perda de força. Inicialmente, o paciente apresenta-se com perda sensorial distal e simétrica com parestesias dolorosas no pé, evoluindo com fraqueza para extensão do hálux e posteriormente para extensão e flexão dos pés. Pode haver pé caído (disfunção do nervo fibular) e dificuldade de deambulação. O déficit motor progride para mãos e braços. A síndrome do túnel do carpo é a neuropatia focal mais comum, provocada por depósito amiloide ao redor do nervo mediano, associada a dor e a alterações sensoriais. Ademais, 65% dos pacientes com neuropatia sensorial e motora apresentam neuropatia autonômica, com hipotensão postural, retenção urinária, incontinência fecal e disfunção erétil. O diagnóstico exige alta suspeita clínica e deve ser iniciado com a pesquisa de componente monoclonal por meio da dosagem de cadeias leves livres séricas e imunofixação de proteínas séricas e urinárias. Caso essa triagem seja positiva, deve-se confirmar o diagnóstico com a presença de proteína amiloide nos tecidos acometidos (medula óssea, gordura subcutânea, glândulas salivares e nervo periférico) por meio de biópsia, utilizando coloração vermelho do Congo e espectrometria de massa. O tratamento é baseado em quimioimunoterapia com protocolo Dara-VCD

(daratumumabe, ciclofosfamida, bortezomibe e dexametasona) seguido de transplante de células-tronco hematopoéticas autólogo. **Conclusão:** A neuropatia periférica é uma complicação comum da amiloidose AL e resulta em prejuízo importante da qualidade de vida. Entretanto, exige alta suspeita clínica e exames altamente especializados para o diagnóstico correto. Portanto, esta revisão tem o objetivo de disseminar o conhecimento sobre o tema, auxiliando a comunidade médica a reconhecer precocemente esta condição tão grave.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.788>

DIAGNÓSTICO E MANEJO DE MIELOMA MÚLTIPLO EM PACIENTE COM COMORBIDADES CARDIOVASCULARES: RELATO DE CASO

GO Borges^a, IDM Gonçalves^a, RMS Soares^b,
DN Cysne^b, GC Pereira^{a,b,c}, JAS Abdon^{a,b,c},
CC Sartório^b, FD Xavier^{a,b,c}, FSB Ferreira^b

^a Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil

^b Oncologia D'Or, Hospital DF Star, Brasília, DF,
Brasil

^c Hospital Universitário de Brasília (HUB),
Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil

Objetivos: Descrever caso de Mieloma Múltiplo (MM) em paciente com antecedentes cardiovasculares, tratado com 4 procedimentos cirúrgicos previamente à realização de Transplante de Medula Óssea Autólogo (ATMO). **Material e métodos:** Leitura e coleta de dados do prontuário de paciente acompanhado em centro de referência em Hematologia. **Resultados:** Paciente masculino, 51 anos, com antecedentes de Doença multivalvar Reumática estágio D, Fibrilação Atrial e Acidente Vascular Cerebral Isquêmico prévio em 2006 e 2007, foi internado em novembro de 2022 com quadro de tosse, febre e sintomas de Insuficiência Cardíaca descompensada (perfil B). Durante a investigação, foi evidenciada anemia e lesões líticas em corpos vertebrais de T10, L1 e esterno, consolidação sugestiva de pneumonia bacteriana e linfonodos mediastinais proeminentes de até 1,3 cm em Tomografia Computadorizada de Tórax. Em eletroforese de proteínas e em imunofixação foi verificado pico monoclonal de 3,55 g/dL e proteína monoclonal IgG Kappa. O estudo imunofenotípico evidenciou 16,44% de plasmócitos com imunofenótipo anormal positivos para os marcadores CD27 (fraco), CD38, CD56, CD81, CD117, CD138 e negativos para CD19 e CD45, e com restrição de cadeia leve kappa (citoplasmático). A biópsia de medula óssea apresentava 80% de celularidade à custa de intensa plasmocitose com formas atípicas, sendo 70% de plasmócitos de fenótipo anômalo (CD56+/CD117+) e com restrição de cadeia leve Kappa. Confirmado o diagnóstico de Mieloma Múltiplo sintomático, foi iniciado tratamento quimioterápico com esquema Dara-VTd (Daratumumabe, Bortezomibe, Talidomida e Dexametasona), com resposta parcial após 4 ciclos. Como programação de ATMO para consolidação, paciente foi submetido cirurgia de troca valvar mitral metálica, plicatura tricúspide, exclusão de aurículas e Cox-

Maze como preparo e foi submetido a autoTMO, sem intercorrências cardiovasculares ou relacionadas à anticoagulação necessária. **Discussão:** O MM é uma malignidade hematológica rara, com mediana de idade de ocorrência aos 65 anos e com tratamento sem intenção curativa até o momento, mas com objetivo de aliviar sintomas, reverter lesões de órgão alvo, manter resposta sustentada, melhorar qualidade de vida e prolongar a sobrevida global. Os casos elegíveis a Transplante de Medula Óssea devem ser sempre encaminhados e o timing para o procedimento inclui o manejo de comorbidades concomitantes. Neste caso relatado, o paciente procurou o serviço de saúde devido a sintomatologia cardiovascular porém foi detectada neoplasia hematológica concomitante. Após firmado o diagnóstico, o tratamento do MM foi iniciado e a equipe da Cardiologia teve extrema importância em otimizar o manejo da Insuficiência Cardíaca e programar a correção cirúrgica das alterações valvulares a fim de propiciar a realização da consolidação do tratamento com o Transplante de Medula Óssea (TMO) com maior segurança para o paciente. **Conclusão:** Embora o tratamento do MM seja bem diversificado, o manejo da doença em pacientes com outras comorbidades graves ainda permanece um desafio. No caso descrito, o paciente necessitou de uma cirurgia cardiovascular de grande porte antes de prosseguir para o autoTMO, um caso considerado de alto risco para intercorrências.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.789>

DIAGNÓSTICO DE LINFOMA INDOLENTE ATRAVÉS DE ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE POR ANTICORPOS FRIOS

AP Gouvêa, NPV Silveira, FPS Michel, LF Negri,
AC Fenili, FL Moreno, MO Ughini, DB Lamaison,
RS Ferrelli, LCG Trindade

Hospital Nossa Senhora da Conceição (HNSC),
Grupo Hospitalar Conceição (GHC), Porto Alegre,
RS, Brasil

Introdução: A doença por aglutinina fria é uma forma de anemia hemolítica autoimune (AHAI), caracterizada por autoanticorpos geralmente IgM que se ligam a hemácias em temperaturas frias, causando aglutinação e hemólise extravascular. As crises podem ocorrer após processos infecciosos, associados a doenças linfoproliferativas e doenças autoimunes. Em grande parte dos casos, há produção de aglutinina monoclonal, sendo classificado como um distúrbio linfoproliferativo mas distinguindo de linfoma extramedular, pois não há manifestação com linfadenopatia, esplenomegalia ou linfócitos anormais em sangue periférico. **Relato de caso:** Paciente feminina, 68 anos, com diagnóstico prévio de anemia hemolítica por anticorpos frios desde 2008 em serviço de hematologia externo, sem acompanhamento e sem crises há 5 anos. Interna no HNSC em junho de 2023, por AVC minor com origem em pequenos vasos. Na admissão, apresentava crise hemolítica, teste de coombs direto C3d positivo, hemoglobina 5,0 mg/dL e quadro infeccioso pulmonar. Foi realizado manejo com transfusão de hemácias, mantida paciente aquecida e tratada infecção, com melhora do quadro hemolítico.

Optado por nova investigação de causa associada a anemia hemolítica. Os exames mostraram Fator Antinuclear não reagente, sorologias para hepatites virais, HIV e sífilis negativas, complemento C4 consumido e C3 normal. A tomografia de abdome evidenciou esplenomegalia homogênea, com baço medindo 15cm no maior diâmetro. Também foi realizada eletroforese de proteínas com pico monoclonal em betaglobulinas e aumento de IgM sérica (425 mg/dL - VR 54-222). Realizada biópsia de medula óssea que evidenciou infiltração nodular e intersticial por linfócitos pequenos, compatível com linfoma não-hodgkin e imunohistoquímica compatível com neoplasia de células B maduras tipo linfoma de zona marginal. Em imunofenotipagem do sangue periférico também havia painel sugestivo de neoplasia de células B maduras tipo linfoma de zona marginal. Em associação com os demais achados, foi diagnosticado linfoma de zona marginal esplênica com envolvimento medular (estádio clínico IV). Solicitado rituximabe e seguimento ambulatorial. **Discussão:** A AHAI pode cursar com dificuldade diagnóstica de causas subjacentes, como no caso apresentado, no qual o linfoma de zona marginal esplênica ocorreu após 15 anos do início da manifestação hemolítica. Em cerca de 20% dos pacientes com esse tipo de linfoma há manifestação autoimune relacionada, entre elas a AHAI. Sem realizar tratamento ou acompanhamento, a paciente estava assintomática há mais de 5 anos, mas o quadro de AVC minor pode ter sido uma manifestação relacionada a AHAI. **Conclusão:** A procura de doenças associadas a AHAI se faz relevante no seguimento do paciente devido a dificuldade diagnóstica. Neste caso, a reavaliação proporcionou o diagnóstico de linfoma de zona marginal esplênica, com benefício de uso do rituximabe tanto para o controle da anemia hemolítica quanto para o tratamento do linfoma.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.790>

LEUCEMIA DE CÉLULAS PLASMOCITÁRIAS E SUA IMPORTÂNCIA NO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LEUCOCITOSE

ACR Marques, LR Soares, VM Souza,
GMC Silva, GG Cunha, MLFB Dourado,
MLRO Almeida, DV Markus, LAP Sales,
WMT Braga

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

Objetivo: Relatar um caso de Leucemia de células plasmocitárias (LCP) e realizar breve revisão de literatura sobre o tema. **Relato de caso:** Mulher, 63 anos, portadora de DRC dialítica e amaurose secundárias a DM, encaminhada por suspeita diagnóstica de leucemia aguda de serviço externo desde março/2023, foi encaminhada para avaliação neste serviço com quadro de dessaturação e hipotensão durante sessão de hemodiálise em 20/07/23. À admissão, paciente apresentava-se em regular estado geral, em uso de cateter de O2 a 2l/min, mantendo saturação de 92%. Ausculta pulmonar abolida até o terço médio bilateralmente. Os exames de admissão evidenciaram Hemoglobina 7,7 g/dL, VCM 93fl, Leucócitos 84020

mm³ (Neutrófilos 4201 mm³, Linfócitos 7561 mm³ e células anômalas 69736 mm³), plaquetas 79 mil/μL, DHL 358 U/L, Albumina 3,3 g/dL, Cálcio corrigido 9,6 mg/dL. Realizadas tomografias em 20/07, demonstrando múltiplas lesões líticas na calota craniana, ossos da face e da base do crânio e nos ossos ilíacos, bem como fratura compressiva de L3; Tórax com moderado derrame pleural bilateral e atelectasia restritiva do parênquima pulmonar. Tendo em vista o quadro atual de paciente, realizado toracocentese de alívio com presença de 40% de plasmócitos no líquido pleural. Esfregaço de sangue periférico demonstrava células com morfologia mais sugestiva de linfoplasmócitos. Entretanto, imunofenotipagem de sangue periférico evidenciou 86% de plasmócitos clonais que expressam os antígenos CD38 de elevada intensidade, CD138 e imunoglobulina de cadeia leve kappa intracitoplasmática, em associação à perda anômala do antígenos CD19 e CD45 e expressão negativa de CD56 e cadeia leve lambda (citop.), compatível com leucemia de plasmócitos. Eletroforese de proteínas com imunofixação revelou a presença de componente monoclonal em cadeia leve Kappa sem correspondência de cadeias pesadas IgG, IgM e IgA, com relação K/L de 3,80; Diante da gravidade do quadro e status performance de paciente (ECOG 4), optado por esquema de quimioterapia paliativa com Ciclofosfamida 450 mg, Dexametasona 20 mg e Bortezomibe 1,3 mg/m² para controle de sintomas, com início em 21/07/23. Porém, paciente manteve leucometria acima de 80000 mm³ durante toda internação. Evoluiu, 14 dias após, com quadro de insuficiência respiratória, sendo priorizado conforto e alívio de dispnéia, com evolução para óbito na mesma data. **Discussão:** A LCP é uma variante rara e agressiva do mieloma múltiplo (MM), podendo se apresentar como manifestação inicial da doença, sendo denominada LCP primária, que corresponde a 60% dos casos, ou uma progressão do MM previamente diagnosticado - LCP secundária. Representa cerca de 3 a 5% de todas as neoplasias plasmocitárias no mundo e 1,7% no Brasil. Possui sobrevida média de 6 meses com quimioterapia padrão VAD e 15 meses com uso de Bortezomib e Talidomida. Os critérios diagnósticos atuais incluem número absoluto de Plasmócitos circulantes superiores a 2,0×10/L e/ou plasmocitose >5% da contagem diferencial de leucócitos no sangue periférico. **Conclusão:** O caso em questão ilustra uma forma rara de doença monoclonal de plasmócitos, que deve ser lembrada como possível causa de leucocitose, já que se trata de uma apresentação muito agressiva da neoplasia maligna de plasmócitos e o retardo no seu reconhecimento pode impactar na dificuldade de realização de quimioterapia adequada pela perda de condição clínica do paciente.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.791>

PLASMOCITOMA EXTRAMEDULAR EM PACIENTE PÓS-TRANSPLANTE CARDÍACO POR AMILOIDOSE HEREDITÁRIA

ASA Silva, MESE Sá, DF Moura, GSD Cortez,
MFH Costa, MCDM Cahu, VECB Dantas,
JO Vieira, ACC Lopes, AQMS Aroucha

Instituto de Medicina Integral Professor Fernando
Figueira (IMIP), Recife, PE, Brasil

Introdução: mieloma múltiplo é uma neoplasia de células plasmáticas localizado principalmente na medula óssea (MO), com características biológicas ligadas à secreção de grandes quantidades de anticorpos e suas interações com o microambiente da MO. O plasmocitoma extramedular é um tumor solitário constituído por células plasmáticas neoplásicas, com pouco/nenhum envolvimento da MO. **Objetivo:** relatar caso de plasmocitoma extramedular em paciente pós-transplante cardíaco por amiloidose hereditária. **Relato:** masculino, 66 anos, com insuficiência cardíaca de causa isquêmica, recebeu diagnóstico de miocardiopatia dilatada em 2017. RM cardíaca sugeriu amiloidose e histopatológico de pele e subcutâneo abdominais concluiu amiloidose ATTR (tipo transtirretina), com depósitos de vermelho do Congo, compatível com amiloidose hereditária. Por cardiopatia amiloide, realizou o transplante no mesmo ano. No fim de 2021, surgiu lesão exofítica na região deltoide de membro superior direito (MSD), de rápido crescimento e pruriginosa, cuja histopatologia indicou plasmocitoma. Cintilografia cardíaca com ausência de sinais de amiloidose. Tomografias, inventário ósseo e imunoeletroforeses sem alterações; biópsia de MO com 10% de plasmócitos e vermelho do Congo negativo. PET-CT com hipermetabolismo glicolítico na região de deltoide (SUV 4,3) e em linfonodos axilares (SUV 14,3). Após 25 sessões de radioterapia, houve melhora da lesão cutânea, porém progressão da adenomegalia axilar, com abscedação. Histopatológico linfonodal concluiu plasmocitoma extra-ósseo. Realizou 1 ciclo do esquema VCD (bortezomibe, ciclofosfamida e dexametasona), com progressão para VDTPACE (bortezomibe, doxorubicina, cisplatina, etoposídeo e ciclofosfamida), em 2 doses. Ao longo da QT, apresentou trombose venosa em MSD, necessidades transfusionais e azotemia sem necessidade de terapia renal substitutiva. Durante protocolo de mobilização pré-TMO autólogo, teve crise convulsiva seguida de PCR em AESP com retorno da circulação espontânea após 2 ciclos de RCP. TC craniana inicial afastou sangramento em SNC. Nos 14 dias de UTI, ocorreram episódios de desorientação e zoopsias a despeito de medidas para delirium. RM de crânio constatou lesões isquêmicas subagudas com transformação hemorrágica em hemisfério cerebelar direito e occipital esquerdo. Seguiu com episódios convulsivos além de mioclonias e retorno das lesões cutâneas no padrão inicial. Curso com rápida deterioração clínica e opção de TMO autólogo foi afastada. Após reunião familiar com equipe multidisciplinar, foram pactuadas diretivas de cuidados, pois não havia possibilidade terapêutica que modificasse o curso da doença. Houve piora progressiva, com aumento das lesões em MSD, além de novo foco na região torácica, que seguiram com infecção secundária e quadro séptico, evoluindo a óbito. **Discussão:** Apesar dos avanços no tratamento do mieloma múltiplo, com boas taxas de resposta, a maioria dos pacientes recebe diagnóstico tardiamente, comprometendo a sobrevida. Os plasmocitomas representam uma forma agressiva, onde o clone neoplásico se desenvolve independentemente do microambiente da MO, o que invariavelmente está ligado a características de alto risco, aumento da proliferação, evasão da apoptose e resistência a terapias. **Conclusão:** o caso reportado descreve um portador de mieloma múltiplo sem resposta clínica satisfatória a sessões de radio e

quimioterapia, com rápido comprometimento sistêmico a partir de complicação infecciosa local.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.792>

CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO ADMITIDOS EM INSTITUIÇÃO PRIVADA DO CENTRO OESTE BRASILEIRO: ANÁLISE DA LINHA DE CUIDADO DE MM NO HEMOLABOR

PP Inacio

Hemolabor Hematologia e Laboratório de Pesquisas Clínicas, Goiânia, GO, Brasil

Objetivos: O mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia hematológica de origem plasmocitária. Poucos estudos epidemiológicos brasileiros sobre os pacientes com MM estão disponíveis e o conhecimento do perfil desta doença em nosso país é essencial para o estabelecimento de medidas de saúde pública direcionadas. **Métodos:** Em fevereiro de 2018 foi criado uma Linha de Cuidados Multidisciplinar no Grupo Hemolabor (Goiânia, GO) que visa o acompanhamento regular de todos os pacientes com MM admitidos na instituição para tratamento quimioterápico de primeira linha (QT1L). O paciente faz consultas rotineiras com equipe de enfermagem, nutrição, psicologia, farmácia e assistência social. Informações são coletadas avaliadas durante todo tempo que o paciente permanece em QT1L. Este resumo visa descrever informações epidemiológicas, clínicas, laboratoriais e de tratamento do momento da admissão do paciente com MM em nossa instituição. **Resultados:** Entre julho de 2018 e julho de 2023 foram admitidos para QT1L um total de 73 pacientes (pct) com MM. Na data deste resumo 10 pct estão em 1ª linha de quimioterapia (indução), 17 estão em manutenção, 10 finalizaram tratamento, 11 foram submetidos a transplante de medula óssea (TMO), 9 mudaram para linhas posteriores, 11 evoluíram para óbito, 4 perderam seguimento e 1 abandonou o acompanhamento. Ao iniciarem tratamento eles apresentavam entre 44 e 88 anos, com idade média de 69 anos. Dos 73 pacientes, 35 tinham menos de 70 anos, 43 são do sexo feminino e 30 do sexo masculino. O subtipo mais comum de MM é IgG Kappa em 26 (35%) pct seguidos por IgA Kappa em 13 (17%). O estadiamento inicial foi variável: 21 pct estratificados como ISS = 1, 13 pct como ISS = 2 e 23 como ISS = 3. O estadiamento Durie Salmon foi: IA em 6 pct, IIA em 9 pct, IIB em 2 pct, 3A em 33 pct e IIIB em outros 9. O cariótipo de medula foi realizado em 21 pct e nenhum deles se revelou alterado. Análise molecular por FISH foi solicitada para 9 pct. Antes de iniciar a QT1L os exames revelaram anemia (hemoglobina <12 g/dL – mulher e <13,5 g/dL -homem) em 58 pacientes, insuficiência renal em 13 pct e hipercalcemia em 23. Os protocolos de QT1L prescritos para pacientes com menos de 70 anos e intenção inicial de TMO foram VCD (11 pct), DVTD (11 pct), VRD (5 pct), VTD (3 pct), VD (1 pct) e VTD-PACE (1 pct). Outros esquemas utilizados em pacientes ineligíveis foram D-VMP (19 pct), VRD (5 pct) VMP (4 pct) MPT (1 pct), VCD (4 pct), DRD (2 pct), DVD (2 pct), VD (2 pct). O ácido zoledrônico foi prescrito para 54 pct. A média dos ciclos de quimioterapia

realizados foi de 6 ciclos e os 73 pacientes relatados receberam de 1 a 22 ciclos de quimioterapia. **Discussão:** Os dados apresentados revelam uma prevalência maior em pacientes do sexo feminino, com idade extremamente variável ao diagnóstico e com doença mais avançada. A avaliação genética e molecular ainda é pouco explorada na prática diária. Existe grande variabilidade na prescrição dos protocolos de primeira linha, mas todos estão entre os tratamentos possíveis para este perfil de pacientes. O TMO ainda é realizado por uma parcela pequena dos pacientes elegíveis e estes dados podem estar relacionados a dificuldades enfrentadas na disponibilidade de acesso aos centros transplantadores em nossa região. **Conclusão:** A avaliação inicial dos pacientes com MM em clínica privada de Goiânia para tratamento com QT1L fornece um perfil epidemiológico, clínico, laboratorial e de tratamento na Região Centro Oeste Brasileira.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.793>

ANÁLISE DE DADOS HEMATOLÓGICOS E BIOQUÍMICOS EM PACIENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO DE ALTO RISCO ATENDIDOS NO HOSPITAL GERAL DE FORTALEZA, CEARÁ

IV Barreto^a, BMD Nogueira^a, FMCP Pessoa^a, RB Gadelha^a, AKC Machado^a, RM Ribeiro^b, APL Moreira^b, MEA Moraes^a, MOM Filho^a, CS Moreira-Nunes^a

^a Laboratório de Farmacogenética, Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos (NPDM), Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil

^b Departamento de Hematologia, Hospital Geral de Fortaleza (HGF), Fortaleza, CE, Brasil

Objetivo: O mieloma múltiplo (MM) é a segunda neoplasia hematológica mais frequente no mundo, possuindo dentre seus sintomas característicos como anemia e disfunção renal. Com isso o objetivo deste trabalho é avaliar dados laboratoriais de pacientes com MM de alto risco e comparar estatisticamente entre os gêneros. Metodologia: Estudo retrospectivo do tipo descritivo observacional, com seleção de dados laboratoriais, envolvendo 17 prontuários de pacientes diagnosticados com mieloma múltiplo classificados como grupo de alto risco de acordo com o International Staging System Revised (R-ISS) atendidos no Hospital Geral de Fortaleza, entre o período de 2022 a 2023, mediante aprovação do comitê de ética da instituição (Nº 4.798.575). O teste estatístico comparativo de Fisher foi empregado para avaliar a associação entre a normalidade e anormalidade dos valores de referência confrontando com o gênero dos pacientes. Resultado: Todos os 17 pacientes são provenientes do estado do Ceará. Dentre os pacientes selecionados, 7 (41,18%) eram do gênero masculino e 10 (58,82%) do gênero feminino, mostrando uma população ligeiramente predominante no gênero feminino, apresentando a proporção de 1,4 mulher para 1 homem. A idade média ao diagnóstico foi de 62,47 anos (desvio padrão de $\pm 11,31$ anos) e mediana de 61 anos. Os parâmetros

hematológicos avaliados incluíram: hemoglobina (Hb), contagem total de leucócitos (WBC), contagem de plaquetas, volume corpuscular médio (VCM), concentração de hemoglobina média (HCM) e Red Cell Distribution Width (RDW). Além disso, os parâmetros bioquímicos avaliados foram os níveis de ureia e creatinina. Não constatamos correlação significativa entre gênero e os seguintes parâmetros: Hb ($p > 0,9999$); WBC ($p = 0,1007$); contagem de plaquetas ($p > 0,9999$); VCM ($p > 0,9999$); HCM ($p = 0,1618$); RDW ($p = 0,4853$); ureia ($p > 0,9999$); e creatinina ($p = 0,6029$). Podendo indicar que a correlação entre o gênero e a alteração nesses parâmetros são ausentes. As principais variações encontradas nos resultados dos hemogramas foram diminuição na Hb (94,12%) seguida de aumento no parâmetro RDW (88,24%). A respeito dos aspectos bioquímicos, todos os pacientes apresentavam ureia (100%) elevada, assim como a creatinina (82,36%). **Discussão:** As alterações nos valores hematológicos e bioquímicos correspondem ao encontrado na literatura e podem ser correlacionados a anemia ocasionado pelo acometimento da medula óssea assim como ao dano renal devido a produção excessiva de imunoglobulinas. Entretanto, mesmo que na literatura estejam descritos a propensão de 1,5 vezes a mais do acometimento do MM em homens e teorias suportem que mulheres são mais propensas a atividades de promoção à saúde após um tratamento intensivo e que homens apresentam mais comorbidades no momento do diagnóstico, quando esses grupos são colocados em uma mesma estratificação e quantidades semelhantes às alterações de seus resultados não geraram valores significativamente diferentes entre os grupos. **Conclusão:** Os resultados fornecem informações importantes sobre o perfil hematológico e bioquímico dos pacientes de alto risco diagnosticados com mieloma múltiplo, além de indicar que o gênero dos pacientes não está diretamente associado com as alterações observadas nos parâmetros analisados.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.794>

ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA DE PACIENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO ATENDIDOS NO HOSPITAL GERAL DE FORTALEZA

IV Barreto^a, BMD Nogueira^a, FMCP Pessoa^a, APL Moreira^b, GFSB Rocha^b, JC Medeiros^b, AR Maciel^b, MEA Moraes^a, MOM Filho^a, CA Moreira-Nunes^a

^a Laboratório de Farmacogenética, Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos (NPDM), Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil

^b Departamento de Hematologia, Hospital Geral de Fortaleza (HGF), Fortaleza, CE, Brasil

Objetivo: Dentro de 45 anos o mieloma múltiplo (MM) teve um aumento em suas taxas de incidência global de 143%. Com isso, o objetivo deste trabalho é avaliar dados epidemiológicos de pacientes que chegam com suspeita de MM no Hospital Geral de Fortaleza. **Metodologia:** Estudo retrospectivo do tipo

descritivo observacional, com seleção de dados clínicos, envolvendo prontuários de pacientes diagnosticados com mieloma múltiplo e classificados de acordo com o International Staging System (ISS) atendidos no Hospital Geral de Fortaleza, entre o período de 2022 a 2023, mediante aprovação do comitê de ética da Universidade Federal do Ceará (Nº 4.798.575). **Resultado:** Dos 86 pacientes atendidos com suspeita de MM, apenas 48 foram diagnosticados com a doença. A idade média ao diagnóstico dos pacientes foi de 62,47 anos (desvio padrão de $\pm 10,23$ anos) e mediana de 63 anos. Com predomínio de pacientes do sexo masculino, totalizando 26 (54,17%) pacientes, e 22 (45,83%) pacientes do sexo feminino. Dado a estratificação, 21 foram caracterizados como de alto risco (ISS 3), 5 como de risco padrão (ISS 1) e apenas 4 como de risco intermediário (ISS 2), enquanto a caracterização dos outros 18 pacientes não foi possível. Com relação à região habitada pelos portadores da doença, 31 pertenciam à Fortaleza e região metropolitana, enquanto apenas 17 pertenciam à zona rural do Ceará. **Discussão:** Mesmo que no ano de 2020 tenha sido previsto um total de 5.655 casos de MM no Brasil segundo o Global Cancer Observatory (GLOBOCAN), é possível observar um valor considerável de novos casos de MM dentro de um curto período de tempo no estado do Ceará. Estes pacientes apresentam dados condizentes com a literatura como a média de idade, 65 anos, e a proporção de pacientes acometidos sendo mais homens do que mulheres. Entretanto, os dados encontrados dos pacientes estratificados não corroboram com o apresentado na literatura, onde se espera o maior enquadramento dos pacientes no risco intermediário, entretanto a menor porcentagem observada foi o grupo intermediário e o grupo de maior quantificação sendo o grupo de alto risco. A respeito da região habitada pelos pacientes, o observado condiz com o estudo de Rajabli et al. (2013) realizado no Irã onde as menores taxas também estavam presentes na região rural. **Conclusão:** O predomínio de pacientes de alto risco revela uma característica diferencial da população, sendo algo a ser investigado, assim como a prevalência de pacientes provenientes da capital, o que pode auxiliar a esclarecer a origem e os fatores de risco a que a população geral está exposta.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.795>

AValiação DA ASSOCIAÇÃO ENTRE O STATUS SOCIOECONÔMICO, O QUADRO CLÍNICO-RADIOLÓGICO E OS DESFECHOS DO TRATAMENTO DOS PACIENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO

LPS Coelho, A Scot, AC Araújo, RL Baptista, AR Soares

Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: O mieloma múltiplo é uma neoplasia hematológica que resulta da proliferação clonal de plasmócitos na medula óssea. O quadro clínico é heterogêneo, mas são comuns anemia, hipercalcemia, disfunção renal e destruição óssea. A associação entre status socioeconômico e desfechos

relacionados ao câncer já foi abordada por diversos autores. Estudos sobre neoplasias sólidas e hematológicas revelam que estadiamento, tratamento e consequentemente prognóstico são impactados por desigualdades socioeconômicas. Isso ocorre porque as condições de vida afetam o acesso ao sistema de saúde, o tempo para diagnóstico, a aderência ao tratamento, dentre outros fatores, o que, por conseguinte, relaciona-se à mortalidade/ sobrevida do câncer. Informações referentes ao mieloma no Brasil, com foco nas características socioeconômicas, são escassas. **Objetivos:** Analisar a associação entre as condições socioeconômicas e os aspectos clínicos, radiológicos, terapêuticos e prognósticos dos pacientes com diagnóstico de mieloma múltiplo entre 01/15 e 02/23, de três instituições no Rio de Janeiro. Metodologia: Trata-se de coleta retrospectiva de dados dos pacientes acompanhados em um Hospital Universitário, em uma instituição militar e em um centro privado, com aplicação de questionário socioeconômico aos pacientes ou aos familiares (em caso de óbito do paciente). As informações, registradas em ficha clínica, foram inseridas em banco de dados do SPSS 21. **Resultados:** Até o momento, foram incluídos no estudo 298 pacientes, com idade mediana ao diagnóstico de 65 anos (32-93), 49% do sexo masculino, 54% não brancos, e 35% de fora do município do Rio de Janeiro. A maioria dos pacientes (65%) declarou estado civil como casados, 30% finalizaram o ensino médio, 22% o ensino superior, e 38% são acompanhados num hospital universitário, 17% numa instituição militar e 45% num centro privado. Apresentavam-se em estágio avançado (ISSIII) 37% dos pacientes, 57% com OS 2-4, 82% referiam sintomas, com tempo mediano de duração de 5 meses antes do diagnóstico. Muitos pacientes (75%) relataram comorbidades, os subtipos IgA e IgG corresponderam a 84% dos casos e 29% apresentavam plasmocitoma. Foi obtida informação sobre o status socioeconômico de 135 pacientes, sendo 4% da classe A, 33% B, 45% C e 18% DE. Os pacientes acompanhados nas instituições militar e privada apresentavam pontuação de classe social superior a daqueles acompanhados no hospital universitário (32,3 x 21,43, $p < 0,01$), tendo sido também identificadas diferenças no tempo desde o primeiro sintoma até o diagnóstico (7,2 x 5,4 meses), medianas de hemoglobina (8,9 x 9,8), cálcio (10,3 x 9,7) e beta2microglobulina (6,9 x 4,8). **Discussão:** A amostra avaliada inclui pacientes com MM tratados no estado do Rio de Janeiro, em diferentes cenários de assistência, com condições socioeconômicas distintas e disparidades no acesso ao serviço de saúde, no cuidado de comorbidades, nas terapias disponíveis e na aderência ao tratamento, por exemplo. Os dados verificados até este momento mostram que os pacientes acompanhados no hospital público universitário tem nível socioeconômico mais baixo, mais anemia, maiores níveis de cálcio e beta 2, e levam mais tempo para o diagnóstico que aqueles acompanhados nos outros centros. O impacto desses fatores nos desfechos do tratamento ainda serão analisados. **Conclusão:** As condições socioeconômicas e demográficas, como classe social, escolaridade, local de moradia, raça/cor e estado civil podem estar associadas às características clínicas e laboratoriais, à gravidade da doença ao diagnóstico e aos resultados do tratamento e sobrevida dos pacientes com MM.

ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA DOS DIAGNÓSTICOS DE MIELOMA MÚLTIPLO NA REGIÃO NORDESTE DO BRASIL NO PERÍODO DE 2012-2023.

LAV Oliveira, BB Siqueira, EG Silva, EPM Carvalho, GPFC Ramos, JVD Ribeiro, RG Brito, SGS Bezerra, VJ Fernandes, MAC Lima

Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

Objetivo: O mieloma múltiplo é a segunda neoplasia hematológica mais prevalente no Brasil e no mundo. Esse trabalho busca descrever a epidemiologia de tal enfermidade na região nordeste do país e suas respectivas distribuições por sexo, faixa etária, entre as unidades federativas da região e as modalidades terapêuticas adotadas, entre 2013 e 2022. **Materiais e estudo:** Efetuou-se um estudo descritivo transversal acerca dos diagnósticos de mieloma múltiplo na região nordeste do país entre 2013 e 2022. A obtenção de dados ocorreu por meio do Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS). Foram filtradas e combinadas as informações: sexo, faixa etária, região do diagnóstico, unidade federativa do diagnóstico e modalidade terapêutica. **Resultados:** Entre 2013 e 2022, foram reportados 7.123 diagnósticos de mieloma múltiplo na região nordeste (23% dos diagnósticos totais no país). O estado com maior número de casos foi a Bahia, com 1.766 casos (24,79% dos diagnósticos totais na região). Em relação ao sexo, os homens receberam maior número de diagnósticos: 3.677 (51,62%), em relação a 3.446 mulheres (48,38%). Em relação à faixa etária, temos 4 intervalos de idade com maior concentração de diagnósticos. Pacientes entre 55 e 59 anos possuem 985 diagnósticos (13,82%); entre 60 a 64 anos, possuem 1.075 (15,09%); entre 65 e 69 anos, possuem 1.155 (16,21%); entre 70 e 74 anos, possuem 943 (13,23%); entre 75 e 79 anos, possuem 643 (9,02%); ≤ 80 anos, possuem 552 (7,75%). Quanto às modalidades terapêuticas, a quimioterapia foi a mais adotada, com 5.858 tratamentos realizados (82,24%), seguida da radioterapia, com 686 tratamentos (10,38%). Importante salientar que em 560 casos não há informações sobre o tratamento (7,86%). **Discussão:** No Brasil, o Nordeste é a segunda região com mais diagnósticos de mieloma múltiplo, representando metade se comparado ao Sudeste, que concentra grande parte da população brasileira. Mesmo menor, o Nordeste possui alta incidência de mieloma múltiplo. Ao analisar os estados nordestinos, a Bahia é o lugar que mais faz diagnósticos. Além disso, há um equilíbrio entre os sexos masculino e feminino no tocante ao diagnóstico e a idade com maior prevalência de encontrar a doença é entre 60 e 69 anos. Percebe-se ainda, que a modalidade de tratamento mais realizada é a quimioterapia. **Conclusões:** O período analisado mostrou 7.123 diagnósticos de mieloma múltiplo, sendo a Bahia o estado com maior acometimento no Nordeste. Ademais, essa patologia foi mais frequente a partir dos 55 anos, se destacando entre 65 e 69 anos, com 16,21% dos casos. O perfil epidemiológico também apresentou os homens com maior número de diagnósticos. Por fim, a quimioterapia foi a principal medida de tratamento empregada, entretanto 7,86% dos pacientes não tiveram a abordagem informada, sendo necessário identificar o motivo para isso, se

evasão, impossibilidade de tratamento, óbito. Somado a isso, é necessário buscar esclarecimentos sobre os achados deste estudo, como sexo, faixa etária e distribuição geográfica da doença. Por fim, os idosos merecem uma atenção maior na investigação por mieloma múltiplo, visto que eles representam 61,30% dos casos.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.797>

SAFETY OF DARATUMUMAB IN FRAIL PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA

TX Carneiro^a, JLS Sales^b, LDS Pimentel^c,
LG Fonseca^b, LBC Leão^a, MEL Araújo^b,
NS Moraes^b

^a Hospital Porto Dias Mater Dei, Belém, Brazil

^b Universidade do Estado do Pará (UEPA), Belém, Brazil

^c Hospital Ophir Loyola (HOL), Belém, Brazil

Introduction: Frailty in elderly is associated with negative outcomes and high mortality. In frail patients diagnosed with Multiple Myeloma (MM), it's advisable to adjust the dosages of antineoplastic treatments to minimize associated toxicities. **Objective:** This study aims to present two clinical cases emphasizing the safety profile of Daratumumab in frail patients with MM. **Materials and methods:** MM patients receiving Daratumumab underwent a specialized geriatric assessment protocol. For frailty assessment, the modified Fried frailty criteria and the Frail Scale were utilized. The Lawton scale gauged functionality in instrumental activities of daily living (IADL), while sarcopenia assessment was conducted following the updated guidelines from the European Working Group on Sarcopenia. The study included elderly patients meeting three or more criteria on the Frail Scale. **Results:** Two frail patients diagnosed with MM were assessed during treatment with Daratumumab, Bortezomib, an alkylating agent, and corticosteroids, followed by Daratumumab maintenance. The first patient, S.N.C., aged 64, had type 2 diabetes mellitus, history of falls, osteoporosis with lytic bone lesions, and spinal fractures. She also had severe IADL dependence (scored 11 out of 27 on the Lawton scale) and used a wheelchair, having been independent earlier. She also displayed signs of sarcopenia. On the Frail Scale, she scored 3 of the 5 points. The initial treatment spanned seven cycles before transitioning to monthly maintenance. No dose modifications were required. After 6 months of therapy, the patient reported symptomatic relief, improved motor functions, regained walking abilities, and increased independence in IADL. The second patient, G.P.F., aged 78, had no notable comorbidities, but had several osteolytic lesions and fractures evident on CT scans. He was frail, dependent on IADL, exhibited nutritional risk and history of falls. He underwent a four-drug treatment for six cycles, subsequently establishing monthly maintenance. Upon reevaluation after completing the treatment cycles, he reported no outstanding complaints, regained his ambulation, and cited feeling well with a noted improvement in his IADL dependence. **Discussion:** Patients exhibiting frailty syndrome generally experience poorer

outcomes and a higher rate of complications linked to therapeutic interventions across multiple clinical contexts. The efficacy of Daratumumab has been substantiated in the MAIA and ALCYONE trials for non-eligible patients per investigator subjective criteria. In the “frailty” sub-analysis of the MAIA study, geriatric assessment was not performed, and patients with high comorbidity scores were included. We present two cases with geriatric assessments and established frailty syndrome criteria who showed favorable outcomes with the chosen regimen, without need for dose adjustments. **Conclusion:** The administration of Daratumumab to frail patients in this study was safe and results in swift clinical responses. Thiago Xavier Carneiro receives honoraria from Janssen.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.798>

COMPREHENSIVE CIRC RNA ANALYSIS REVEALS MOLECULAR INTERACTIONS RELATED TO POOR OVERALL SURVIVAL IN MULTIPLE MYELOMA

LRD Mercês^a, L Magalhães^{a,b}, GBS Souza^a,
AVVD Berg^c, AKCRD Santos^a

^a Universidade Federal do Pará (UFPA), Belém, Brazil

^b Instituto Tecnológico Vale (ITV), Belém, Brazil

^c Universidade do Estado do Pará (UEPA), Belém, Brazil

Multiple myeloma (MM) is one of the most common hematologic malignancies, characterized by uncontrolled proliferation of plasma cells in the bone marrow. Investigating MM epigenetics at the non-coding RNAs (ncRNAs) level and their interactions can be a key factor in understanding this disease. Circular RNAs (circRNAs) are ncRNAs whose 5' and 3' ends are covalently joined and have been mostly investigated in MM by acting as microRNAs (miRs) sponges, but it is known that they also interact with RNA binding proteins (RBPs). This study aimed to investigate the differentially expressed (DE) circRNAs in MM, their relationship with RBPs and miRs, and their biological implications. Public RNA-Seq datasets (PRJNA634534, PRJNA472759) were downloaded from ENA and the reads were treated to obtain the circRNA count matrix. The DE circRNAs were identified using the CircTest package and then submitted in circAtlas3.0 to obtain their interactions with miRs and RBPs. Furthermore, only miRs that interacted with two or more circRNAs were considered. miRTarBase was used to identify the target genes, selecting those validated by strong evidence. Functional enrichment analyses (FEA) were performed, using ReactomePA, for each circRNA considering both their RBP and miR-targets. Lastly, by combining the circRNAs' expression results and their interaction with RBPs or miRs, genes were selected to be investigated in a bigger RNA-Seq dataset of MM patients, available in TCGA. Gene expression was compared according to the patient's vital status and ISS stage, and the DE genes were selected for a Kaplan-Meier survival analysis. All analyses were performed on R and p-values < 0.05 were considered statistically significant. First, 6 circRNAs were found as downregulated in MM

compared with health controls (referred to as circs-down), and 4 circRNAs were specifically expressed in MM (referred to as circs-spe). In RBP analyses, 47 RBPs interacted with circs-down, and 51 with circs-spe. FEA resulted in 35 pathways, in which one pathway was exclusively enriched by circs-down, and 7 others by circs-spe. From 12 RBPs that interacted exclusively with circs-down, 5 genes were DE in the vital status analysis, and 2 genes were DE in the ISS stage analysis. And from 16 RBPs exclusively to circs-spe, 8 genes were DE in the vital status analysis, and 2 genes were DE in the ISS stage analysis. In miR analyses, 24 miRs and 172 targets interacted with 5 circs-down, while 18 miRs and 79 targets interacted with 3 circs-spe. FEA resulted in 396 pathways, 242 only for circs-down and 61 exclusively to circs-spe. From 198 exclusive axes formed by 5 circs-down, 7 miRs, and 94 targets; 8 genes were deregulated in both analyses (vital status and ISS stage). 2 axes were formed by 2 circs-spe, 1 miR, and 1 target. Altogether (RBPs and miR-targets), 22 genes (when upregulated) and 4 genes (when downregulated), were significantly associated with poor overall survival. This study highlighted potential molecular interactions in which circRNAs are key players. Through their interactions with RBPs and miRs, circRNAs can be involved in important cancer-related functions. Furthermore, we identified genes that are associated with poor survival in patients with multiple myeloma, which may help in the prognosis assessment and development of new therapies for this disease.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.799>

ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA DOS DIAGNÓSTICOS DE MIELOMA MÚLTIPLO NO BRASIL NO PERÍODO 2013-2022

LAV Oliveira ^a, AA Morais ^b, ARP Damasceno ^a, SGS Bezerra ^a

^a Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

^b Universidade Católica de Pernambuco, Recife, PE, Brasil

Objetivo: O mieloma múltiplo é o segundo tumor hematológico mais prevalente no Brasil e no mundo, sendo, assim, um problema de saúde pública que merece maior enfoque. Esse trabalho busca descrever a epidemiologia de tais enfermidades no país e suas respectivas distribuições por sexo, faixa etária, entre as unidades federativas da região e as modalidades terapêuticas adotadas, entre os anos de 2013 e 2022. **Material e estudo:** Efetuou-se um estudo descritivo transversal acerca dos diagnósticos de mieloma no país entre 2013 e 2022. A obtenção de dados ocorreu por meio do Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS). Foram filtradas e combinadas as informações: sexo, faixa etária, região do diagnóstico, unidade federativa do diagnóstico e modalidade terapêutica. **Resultados:** Entre 2013 e 2022, foram reportados 30.843 diagnósticos de mieloma múltiplo no Brasil, sendo a região sudeste aquela com o maior número absoluto de casos (14.927), representando 48,39% do total de casos. O estado com maior número absoluto de casos foi São Paulo (7.806),

representando 25,3% dos diagnósticos dessa patologia no país. Em relação ao sexo, os homens receberam maior número de diagnósticos: 16.233 (52,63%), em relação a 14.610 mulheres (47,36%). Em relação à faixa etária, o intervalo com maior concentração de diagnósticos foi entre 65 e 69 anos, com 5.145 diagnósticos (16,68%). Interessante pontuar que a população geriátrica correspondeu ao maior grupo epidemiológico da doença. Indivíduos com idade maior ou igual a 60 anos correspondem a 19.449 diagnósticos (63,05%). Quanto às modalidades terapêuticas, a quimioterapia foi a mais adotada, com 24.150 tratamentos realizados (78,29%), seguido de radioterapia, com 2.757 tratamentos realizados (8,93%). Importante salientar que em 3.811 casos não temos informações sobre o tratamento (12,35%). **Discussão:** É inevitável não associar o envelhecimento da população brasileira com a epidemiologia do mieloma múltiplo. Em 2013, foram efetuados 2.449 diagnósticos da doença, enquanto em 2022 foram efetuados 4.480. Isso confere um aumento de 89,93% de novos casos no período. Esse aumento nos remete à maior necessidade das autoridades públicas no investimento em políticas voltadas tanto à população idosa quanto ao diagnóstico precoce e à maior acessibilidade do tratamento mais utilizado (quimioterapia) aos pacientes com tal enfermidade. Além disso, os idosos correspondem a mais da metade dos indivíduos afetados, o que necessita de maior atenção às políticas de saúde, devido à negligência histórica que essa população sobre, assim como a transição demográfica em curso na nação e as peculiaridades fisiológicas que tal grupo etária apresenta. **Conclusões:** O período analisado evidenciou 30.843 diagnósticos de mieloma múltiplo, sendo a região sudeste aquela com maior concentração de casos, em números absolutos, com 14.927 diagnósticos, representando 48,39% do total nesse período. A faixa etária com maior número de diagnósticos foi entre 65 e 69 anos, com 5.145 diagnósticos (16,68%). Além disso, a população idosa, de maneira geral, é a mais acometida pela doença, representando 63,05% do número de diagnósticos no país entre 2013 e 2022. Portanto, é necessário maior enfoque e investimento de políticas públicas para o diagnóstico precoce e tratamento do mieloma múltiplo, pois a população geriátrica é a mais afetada pela doença, em um contexto de envelhecimento demográfico e aumento da expectativa de vida no Brasil.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.800>

A PHASE 3, TWO-STAGE, RANDOMIZED STUDY OF MEZIGDOMIDE, CARFILZOMIB, AND DEXAMETHASONE (MEZIKD) VERSUS CARFILZOMIB AND DEXAMETHASONE (KD) IN RELAPSED/REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA (RRMM): SUCCESSOR-2

PGR Md ^a, MA Phd ^b, JRB Md ^c, CCM Phd ^d, MAD Md ^e, CTH Md ^f, JKM Phd ^g, AOM Phd ^h, RZOM Phd ⁱ, Md HQ ^j, MSR Md ^k, ARM Phd ^l, DW Md ^m, ZZ Phd ^b, VHM Phd ⁿ, JKM Phd ^b

^a Dana-Farber Cancer Institute, Boston, United States

^b Bristol Myers Squibb, Princeton, United States

^c Institute for Myeloma and Bone Cancer Research, West Hollywood, United States

^d Hematology Unit, Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori (IRST) IRCCS, Meldola, Italy

^e National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

^f Odense University Hospital, Odense, Denmark

^g Department of Hematology and Oncology, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan

^h Catalan Institute of Oncology and Josep Carreras Institute, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, Spain

ⁱ Department of Lymphoma & Myeloma, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, United States

^j St. Vincent's Hospital Melbourne, University of Melbourne, Melbourne, Australia

^k Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Germany

^l Celgene International Sàrl, a Bristol-Myers Squibb Company, Boudry, Switzerland

^m Dalhousie University and Queen Elizabeth II Health Sciences Centre, Halifax, Canada

ⁿ Clínica São Germano, São Paulo, Brazil

Introduction: Mezigdomide (MEZI), a novel oral cereblon E3 ligase modulator (CELMod™), induces maximal degradation of Ikaros/Aiolos leading to increased MM cell apoptosis and immune-stimulatory effects. MeziKd has shown potent synergistic antiproliferative activity in MM cell lines resistant to lenalidomide (LEN), and in a phase 1/2 study showed promising preliminary efficacy and safety in RRMM. The SUCCESSOR-2 phase 3 trial (NCT05552976) will compare the efficacy and safety of MeziKd vs Kd in patients (pts) with RRMM. **Methods:** This multicenter, open-label study comprises 2 stages. In Stage 1, ≥ 128 pts will be randomized 3:3:3:2 to 1 of 3 MEZI doses (1.0, 0.6, or 0.3 mg) + Kd, or to the Kd arm to select the optimal MEZI dose in combination with Kd for Stage 2. In Stage 2, ≈ 397 additional pts will be randomized 3:2 to MeziKd at the selected MEZI dose or to Kd, for efficacy and safety analyses (Stage 1 pts in the selected MeziKd dose cohort and Kd arm will also be included in these analyses). Pts will be stratified by age (≤ 70 vs > 70 y), number of prior lines of treatment (Tx; ≤ 2 vs > 2), and ISS stage at screening (I vs II vs III). MEZI dose selection will be based on Stage 1 efficacy, safety, pharmacokinetic and pharmacodynamic data, and exposure–response analyses. Primary efficacy endpoint is progression-free survival (PFS). Assuming a decrease in PFS risk by 33.3% (HR=0.667) with MeziKd, under exponential distribution assumption of PFS (1-sided $\alpha=0.025$) and adjusted for 3 interim analyses, ≥ 273 PFS events will have $\approx 89\%$ power to detect improvement in Tx effect. The planned interim analyses are for: MEZI dose selection at end of Stage 1, and to examine PFS futility and superiority when ≈ 82 (30%) and ≈ 205 (75%) events, respectively, have been accumulated. Secondary endpoints include determination of the recommended MEZI dose plus Kd (Stage 1 only), and assessment of overall survival, overall response rate, time to response, duration of response, time to progression, safety, and quality of life.

MeziKd arm Tx consists of 28-day (D) cycles (C) with MEZI on D1–21; 20 mg/m² intravenous (IV) carfilzomib (CFZ) on D1 of C1, then 56 mg/m² on D8 and 15 of C1, on D1, 8, and 15 of C2–12, and on D1 and 15 of $\geq C13$; and 40 mg oral/IV DEX (20 mg optional in certain pt groups) on D1, 8, 15, and 22. Tx in the Kd arm consists of 28-D cycles with 20 mg/m² IV CFZ on D1 and 2 of C1, then 56 mg/m² on D8, 9, 15, and 16 of C1, and on D1, 2, 8, 9, 15, and 16 of $\geq C2$; and 20 mg oral/IV DEX (10 mg optional in certain pt groups) on D1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, and 23. Tx will continue until progressive disease (PD) or unacceptable toxicity. Key eligibility criteria include age ≥ 18 y, ≥ 1 prior line of anti-MM Tx including LEN and an anti-CD38 monoclonal antibody, minimal response or better to ≥ 1 prior Tx, documented PD during or after last regimen, and no prior CFZ Tx. Enrollment began in October 2022 and is ongoing. This abstract was previously presented at the ASCO 2023 Annual Meeting, all rights reserved. Reused with permission.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.801>

COVID-19 - ONCO-HEMATOLOGIA

AValiação da Resposta Sorológica Entre Cinco Diferentes Tipos de Vacina Contra COVID-19 em Pacientes com LMC - Estudo de Vida Real

ACM Toreli^a, M Miranda-Galvis^b, M Addas-Carvalho^a, E Miranda^a, L Fecho^a, AS Duarte^a, A Basso^a, G Duarte^a, S Medina^a, F Pericole^a, B Benites^a, R Kolhe^b, K Jones^b, H Singh^b, STO Saad^a, CA Souza^a, JE Cortes^b, K Pagnano^a

^a Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

^b Augusta University

Objetivos: Analisar as taxas de soroconversão entre cinco diferentes tipos de vacinas contra COVID-19, em pacientes com Leucemia Mieloide Crônica (LMC) Avaliar a associação entre resposta sorológica, inibidores de tirosina quinase (ITQs) e resposta ao tratamento da LMC. **Métodos:** Avaliamos prospectivamente uma coorte de pacientes com LMC de dois centros (Brasil e EUA) que receberam ao menos duas doses de vacina contra COVID-19. Foram coletadas amostras para dosagem de anticorpos IgG contra SARS-CoV-2. **Resultados:** Entre agosto de 2021 e dezembro de 2022, foram avaliados 135 pacientes com LMC (132 brasileiros; 33 norte-americanos). As características clínicas e demográficas de ambos os centros foram similares, sendo 59% e 57% do sexo masculino, respectivamente ($p=0.90$). A média da idade foi 58 (33-85) e 64 (26-80) anos ($p=0.82$). Os pacientes da coorte brasileira declararam-se hispânicos, enquanto 7,5% da coorte americana declararam essa etnia ($p=0.001$). A maioria dos pacientes apresentou LMC em fase crônica ao diagnóstico (96% vs. 97%, $p=0.85$) e durante avaliação do estudo (98% vs. 100%, $p=0.42$). A maioria recebeu ITQs e 11% estava sobre descontinuação (87% vs. 94%; 13% vs. 6%, $p=0.28$). Na coorte brasileira, o principal ITQ utilizado foi Imatinibe (60%); 37%

receberam ITQ de 2ª geração (Dasatinibe, Nilotinibe, Bosutinibe) e 2% de 3ª geração (Ponatinibe). Na coorte americana, os principais ITQs utilizados foram de 2ª geração (61%), Imatinibe foi utilizado em 30% dos pacientes e ITQs de 3ª geração (Ponatinibe, Asciminibe) em 9% ($p < 0.0001$). A maioria apresentou ao menos resposta molecular maior (RMM) (82% vs. 73%, $p=0.24$). Os principais tipos de vacina aplicadas nos pacientes brasileiros foram AstraZeneca e CoronaVac no esquema inicial de duas doses (66.5% e 29%, respectivamente), enquanto Moderna e Pfizer-BioNTech foram aplicadas nos pacientes norte-americanos (64% e 33%). Cerca de 13% apresentaram COVID-19 antes da vacinação e 26% após. Não foram identificados casos graves de COVID-19. Preditores independentes de maiores taxas de soroconversão foram o tipo de vacina e a resposta ao tratamento da LMC. Maiores taxas de soroconversão foram observadas nos pacientes que receberam vacinas de RNAm (Moderna e Pfizer-BioNTech) e vacinas de vetor viral recombinante (AstraZeneca e Janssen) em comparação aos pacientes que receberam vacina de vírus inativado (CoronaVac) (HR: 2.20; 95%CI 1.07-4.51; $p < 0.031$). Pacientes com RMM ou mais profundas apresentaram taxas de soroconversão significativamente maiores em comparação aos pacientes sem RMM (HR: 1.51; 95% CI 1.01-3.31; $p < 0.0001$). **Discussão:** Pacientes que receberam vacinas de RNAm ou de vetor viral recombinante e com ao menos RMM apresentaram maiores taxas de soroconversão. Estudos prévios demonstraram que pacientes com LMC apresentaram taxas de soroconversão semelhante a população geral, principalmente após receberem vacina de RNAm. Existem poucos dados sobre resposta após receberem vacinas de vírus inativado ou de acordo com tipo de ITQ e fase da doença. Em estudo realizado no nosso centro, antes da vacinação a taxa de casos moderados/graves da COVID-19 em LMC foi de 10,7%, com mortalidade de 6,3%. **Conclusão:** Nossos dados demonstram que maiores taxas de soroconversão ocorreram em pacientes que receberam vacinas RNAm ou Vetor Viral. No entanto, todos os tipos de vacina foram eficazes na prevenção de casos graves de COVID-19 em pacientes com LMC.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.802>

IMPACTO DA VACINAÇÃO DA COVID-19 EM PACIENTES ONCO-HEMATOLÓGICOS

FCDS Simão, ABM Almeida, NVMM Oliveira, CMF Pinto, FA Fedozzi

Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia (ABRALE), São Paulo, SP, Brasil

Introdução/Objetivos: O primeiro caso confirmado de coronavírus no Brasil ocorreu em fevereiro de 2020 e a vacinação se iniciou no país em janeiro de 2021 através de um plano de priorização de grupos no qual pessoas com comorbidades, incluindo pacientes oncológicos, foram priorizados. Mesmo que existam dados que comprovem a eficácia da vacinação, entender como se deu este processo para os pacientes onco-hematológicos é fundamental, além de identificar os ganhos, inseguranças e reações durante o processo. Este estudo tem como objetivo identificar as percepções dos pacientes onco-

hematológicos sobre o impacto da vacinação contra a Covid-19 em suas vidas e tratamento. **Material e métodos:** Estudo observacional e descritivo realizado por meio de aplicação de questionário, auto preenchido, através da plataforma Survey Monkey. O formulário foi aplicado, em fevereiro de 2023, em pacientes onco-hematológicos cadastrados no banco de dados da Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia (ABRALE). Os critérios de exclusão foram pacientes com cadastro incompleto, pacientes que faleceram e registros duplicados. Foram realizadas análises descritivas e os resultados foram expressos em porcentagem. **Resultados:** Participaram da pesquisa 117 pacientes onco-hematológicos, dos quais 87% receberam orientação médica para se vacinar contra a Covid-19. Desses pacientes, todos se vacinaram contra a Covid-19 e alguns (39%) sentiram efeitos colaterais, sendo dor muscular (73%), febre (45%), calafrio (41%) e fadiga (39%) os mais comuns. Aqueles pacientes que não se vacinaram (3%), 67% alegam ter receios sobre a vacina e terem recebido orientação médica para não se vacinar e esperar o término do tratamento. A maioria (81%) dos pacientes apontaram que a cidade/estado em que residem incluiu os pacientes oncológicos no grupo prioritário para a vacinação, enquanto os demais (16%) não sabiam a respeito ou não foram incluídos (3%). Parte dos pacientes (33%) tiveram dúvidas sobre a vacina e as mais frequentes foram se deveriam se vacinar (49%), quais vacinas poderiam tomar (41%) e se os efeitos colaterais eram piores em pacientes oncológicos (41%). Na maioria das vezes (67%), os pacientes tiraram as dúvidas com o próprio médico, mas a internet (36%) também foi um canal importante de informação. **Discussão:** O estudo permitiu identificar as percepções dos pacientes onco-hematológicos durante o processo de vacinação contra a Covid-19. Os dados refletem que aqueles pacientes que receberam orientação médica, se vacinaram contra a Covid-19, porém os receios, a insegurança e a desinformação permearam a recusa de alguns pacientes. **Conclusão:** Os resultados apontam que a falta de informação, declarada pelos pacientes, causou impacto na vacinação contra a Covid-19 em pacientes onco-hematológicos. Além disso, a internet é um meio de informação importante e muito utilizado pelos pacientes para tirar as dúvidas. Desta forma, torna-se necessário investir cada vez mais em comunicação em saúde para transmitir efetivamente aos pacientes todas as informações necessárias.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.803>

LINFADENOPATIA PERSISTENTE APÓS VACINAÇÃO CONTRA COVID-19 SIMULANDO RECORRÊNCIA DE LINFOMA: RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA

HGB Coelho^a, LC Correa^{a,b}

^a Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

^b Universidade de Pernambuco (UPE), Recife, PE, Brasil

Introdução/Objetivo: Linfomas não Hodgkin (LNH) são cânceres hematológicos originados de tecidos linfoides,

especialmente linfonodos. Esses tumores podem ser resultado de mutações, toxinas, infecções ou inflamação crônica. Atingem indivíduos com idade média de 67 anos, e incidência aproximada de 20/100.000 habitantes/ano. Em 2019, a pandemia por Coronavírus 2 ou coronavírus disease 19 (COVID-19) resultou na morte de mais de 6 milhões de pessoas em todo o mundo e impactou o cuidado de pacientes específicos, incluindo os imunossuprimidos, como os com LNH, que tem maior susceptibilidade a piores desfechos, quando acometidos pela COVID-19. Os aprendizados com a pandemia foram inúmeros e a vacinação, também trouxe novos desafios como a linfadenopatia persistente, que pode simular quadros de linfoma, inclusive com PET / CT positivo. Esse estudo visa relatar um caso de linfadenopatia persistente após a vacinação, simulando recidiva de LNH e revisar esta literatura. **Métodos:** Relato de caso, feita a partir da revisão de prontuário médico e com a permissão escrita do paciente. Revisão da literatura por busca não sistematizada nas plataformas PubMed e Scielo. **Resultados:** V.B, masculino, 24 anos, LNH difuso de grandes células B diagnosticado em agosto de 2016. Tratado com 6 ciclos de R-CHOP. Em remissão desde a última quimioterapia há 7 anos. Retornou para consulta de seguimento em junho/2021, com linfonodomegalia jugular posterior de 3 cm, tensa e indolor que surgiu 3 semanas antes, sem outros achados. Realizou novo PET/CT (julho 2021) e biópsia excisional do linfonodo (agosto de 2021). O PET/CT evidenciou linfonodomegalias cervicais nos níveis I, II, III e IV bilaterais e V à direita, com aumento de captação de FDG, Lugano 5. No entanto, o anatomopatológico e imuno-histoquímica do linfonodo evidenciaram hiperplasia linfóide reativa. Foi feita uma revisão de ambos os estudos que também resultou negativa para neoplasia. O paciente foi reavaliado em dezembro/2021, realizou novos PET/CT e biópsia, tendo achados semelhantes. O paciente recebeu 4 doses de vacina contra COVID-19: Coronavac (fevereiro e março/2021); Pfizer (dezembro/2021 e abril/2023). As sorologias para EBV e HIV eram negativas. Este paciente mantém acompanhamento e persiste com linfonodomegalia cervical, sem outros sintomas. **Discussão:** A linfadenopatia associada a infecção por COVID-19 com achados de hipercaptção ao PET/CT e linfadenopatia em cadeia mediastinal têm sido relatados. Porém, é mais comum após a vacinação. Ocorrem após a vacina de RNA mensageiro (14%) e vírus inativado (6,9%), especialmente após o reforço. Desses casos, o linfonodo hipercaptante costuma ser localizado em cadeia axilar, ipsilateral à aplicação, com resolução após cerca de 6 semanas. Existem poucos relatos de linfadenopatia cervical na literatura. Nesse caso, temos linfadenopatia persistente, em cadeia cervical posterior bilateral, com aumento de metabolismo ao PET/CT, simulando a recorrência de LNH, o que foi afastado por biópsia e imuno-histoquímica em duas ocasiões. **Conclusão:** Linfadenopatia persistente relativa à vacinação em pacientes com história de neoplasias hematológicas em remissão é um possível fator de confusão no seguimento desses pacientes.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.804>

SÍNDROMES MIELODISPLÁSICAS

TRANSCRIPTOMIC PUZZLE IN MYELODYSPLASTIC NEOPLASMS: UNRAVELING THE DISCORDANCE BETWEEN CD34+ STEM CELLS AND PRIMARY BONE MARROW CELLS

HLR Junior^a, PG Gonçalves^b, DA Moreno^c, JVC Goes^a, RTG Oliveira^a, CV Montefusco-Pereira^a, MA Viana^a, TT Komoto^c, SMM Magalhães^a, RF Pinheiro^a

^a Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Brazil

^b Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP), Botucatu, Brazil

^c Hospital de Câncer de Barretos, Barretos, Brazil

Introduction: Differentially expressed genes (DEGs) biomarkers have the potential to aid in the diagnosis and monitoring of diseases, as well as determining the most effective treatments. However, due to the complex nature of Myelodysplastic neoplasm (MDS), it is challenging to assess the impact and variations of DEGs between CD34+ HSC (hematopoietic stem cells) and primary bone marrow cells (PBMC) in MDS pathogenesis. Consequently, this aspect remains largely unknown. **Objective:** The aim was to investigate the divergences in differential gene expression patterns between these two cell types as potential pathogenic biomarkers for MDS. **Materials and Methods:** To understand the transcriptome differential expression in MDS pathogenesis, we employed two groups: first, four datasets (GSE18366, GSE19429, GSE30195 and GSE58831) from CD34+ HSC samples were obtained to analyze expression profiles of 392 MDS patients and 44 healthy individuals; second, four other datasets (GSE41130, GSE97064, GSE107400 and GSE114869) from PBMC samples were obtained to analyze expression profiles of 700 MDS patients and 47 healthy individuals. All databases were based on Affymetrix GeneChip Human Transcriptome Array. We employed bioinformatic analysis of microarray to investigate significant abnormal differentially expressed genes (DEGs) in MDS and health individuals on every microarray dataset for both types of samples based on Transcriptome Analysis Console (TAC) Software algorithm. Heatmaps, Volcano and Scatter plots were performed in TAC software based in R algorithm. Gene Ontology (GO) enrichment and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathways analysis were conducted to clarify the functional roles of DEGs. Enriched functional categories of gene-ontology associations were performed using the R software and the Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery (DAVID) database. **Results:** Our analysis initially revealed a disparity of 7117 expressed transcripts between PBMC (n = 40,165) and CD34+ HSC (n = 33,048). Furthermore, we identified 240 DEGs in CD34+ HSC samples and 2948 DEGs in PBMC samples. Among them, it was notable that there is no common pattern of gene expression between upregulated or downregulated transcripts in both samples. In this study, we conducted GO enrichment and KEGG pathway analyses to investigate the

functional roles of DEGs in Myelodysplastic Syndrome (MDS) pathobiology. We categorized the DEGs of CD34+ HSC and PBMC into functional categories using GO analysis. In CD34+ HSC, the most enriched pathways were signal transduction, negative regulation of transcription, and immune response. In PBMC, the immune response, signal transduction, and innate immune response pathways were significantly activated. We also performed KEGG pathway analysis for upregulated and downregulated DEGs in both CD34+ HSC and PBMC samples. In CD34+ HSC, the top pathways were involved in hematopoietic cell lineage, cell receptor signaling, and primary immunodeficiency. These pathways were also identified in PBMC, along with cancer and cell cycle pathways. **Discussion and Conclusion:** To summarize, our study uncovered disparities in DEGs between CD34+ HSC and PBMC cell types in MDS. However, we also observed a certain degree of similarity in the activated pathways of both cell samples based on Gene Ontology and KEGG pathways enrichment analyses. Of particular importance in our study was the role of the immune system and the activation of hematopoietic cell lineage pathways as the most activated in MDS, regardless of the cell type evaluated. These findings provide novel insights into DEGs biomarkers associated with MDS pathogenesis, holding clinical significance.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.805>

CASE REPORT: ADVANCED SYSTEMIC MASTOCYTOSIS ASSOCIATED WITH HEMATOLOGICAL NEOPLASIA

VM Sthel, VLP Figueiredo

Serviço de Hematologia, Hospital do Servidor Público do Estado de São Paulo (HSPE), Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (IAMSPE), São Paulo, Brazil

Objective: Report a clinical case of Advanced Systemic Mastocytosis Associated with Hematological Neoplasia (MAS-ANH) under treatment with the AZAVIT-ABCDEF protocol, 7 days every 28 days (azacytidine associated with high doses of vitamins B1, C, and D, with erythropoietin and filgrastim). Brazil Platform CAAE: 53015421.0.0000.5463. After obtaining informed consent. **Methodology:** Assessment of patient's information from HSPE's computer-based patient records. **Clinical case:** A 71-year-old male with fatigue, diarrhea, pruritus, and extensive skin lesions in the groin, lymph node enlargement, and splenomegaly. Hb = 8.2 g/dL, platelets = 64,000/mm³, and leukocytes = 11.38 thousand/mm³ (1/5/54/0/0/37/3), Alkaline phosphatase = 239 U/L (30-120 U/L). Myelogram showed dysplastic changes, 4% blasts, and moderate mastocytosis. Bone marrow biopsy revealed 60% cellularity and mastocytosis. Immunohistochemistry: CD117 (+). Lymph node and skin biopsy showed infiltration by mast cells. Bone scintigraphy showed increased uptake in the skull, pelvis, spine, and femurs. Initially treated with alpha interferon, which resulted in increased cytopenias and worsening of constitutional symptoms. Decided to start zoledronic acid and AZAVIT-ABCDEF protocol, receiving 27 cycles every

28 days. Showed improvement in hemogram with sporadic blood component transfusions and reduction in splenomegaly. Pruritus and diarrhea improved significantly, and the patient gained weight. Triptase level still at 145 µg/mL (normal = 11 µg/mL) with slight improvement in skin lesions. Current blood count: Hb = 10.8 g/dL, platelets = 71,000/mm³, and leukocytes = 9.280/mm³ (1/5/59/1/0/14/20). **Discussion:** MAS-ANH is a rare entity associated with a mutation in the KIT D816V gene that encodes the receptor for stem cell factor (CD117). Additional mutations are commonly found, such as TET2 (29%), ASXL1 (17%), and CBL (11%). The main manifestations are hematological and gastrointestinal disturbances. Other symptoms include pruritus, urticaria, skin infiltration, bone pain, fatigue, fever, headache, and anaphylactic reactions. A prognostic index showed worse outcomes for cases with age > 60 years, thrombocytopenia, anemia, elevated alkaline phosphatase, and the presence of adverse mutations (ASXL1, RUNX1, and NRAS). Treatment options include KIT gene inhibitors (midostaurin, imatinib, and avapritinib), alpha interferon, and 2-CDA, with short-lived responses and the possibility of worsening cytopenias. Antihistamines and corticosteroids are used symptomatically. The good hematological response observed in this case probably occurred due to the presence of hematological clonal abnormalities resembling myelodysplastic neoplasia without mastocytosis. We believe that the protocol promotes differentiation by increasing the transcription of factors related to cell differentiation and improving aerobic metabolism. **Conclusion:** MAS-ANH is an aggressive pathology with a median survival of 20 months, even with the use of KIT gene loop inhibitors. At diagnosis, the patient presented with 4 out of 5 poor prognostic features and has already achieved a survival of 41 months. Further studies will be required to confirm the improvement in quality of life and survival with the AZAVIT-ABCDEF protocol.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.806>

PLATELET DYSFUNCTION IN A PATIENT WITH CHRONIC MYELOMONOCYTIC LEUKEMIA (CMML) AND RECURRENT SUBDURAL HEMATOMA.

JPB Júnior, JOR Cassiano, MM Garcia, VM Sthel, VLP Figueiredo

Hospital do Servidor Público do Estado de São Paulo (HSPE), Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (IAMSPE), São Paulo, Brazil

Objectives: To report a case of a patient diagnosed with CMML with recurrent subdural hematomas and platelet dysfunction. **Materials and methods:** The case report was based on data recorded in the electronic medical record and literature review. **Results:** A 62-year-old female diagnosed with CMML in February 2022 during investigation of persistent monocytosis associated with anemia and thrombocytopenia. Hemoglobin: 8.9 g/dL; White blood cell count: 11,860/mm³ (69/0/0/9/20); Platelets: 45,000/mm³. BCR-ABL and JAK2 tests were negative. Bone marrow examination revealed erythroid and granulocytic hypercellularity with dysplastic changes.

Megakaryocytes were hypobulbated. The patient presented with a left subdural hematoma following a mild traumatic brain injury in October 2022, requiring neurosurgical intervention. At that time, coagulation profile and platelet levels were normal. In December 2022, she experienced headaches again, with a subdural hematoma on the right side without any history of local trauma. The hematoma was drained once more, and laboratory tests continued to show normal platelet levels and coagulation profile. After discharge, the patient presented with neurological symptoms in January 2023, and a new right-sided subdural hematoma required two additional surgical interventions. Structural abnormalities were not detected on imaging exams. Given the recurrent episodes of severe intracranial hemorrhage with a risk of herniation, the hypothesis of platelet dysfunction associated with CMML was considered, and platelet transfusion was performed. After this intervention, there were no further bleeding episodes, and subsequent platelet aggregation testing confirmed hypoaggregation with collagen, ristocetin at a concentration of 1.2 mg/mL, adrenaline, and arachidonic acid. In outpatient follow-up, the patient showed an increase in white blood cell count and anemia with thrombocytopenia, and she received the AZAVIT-ABCDEF protocol (azacitidine, erythropoietin, filgrastim associated with high doses of vitamin B1, C, and D3) after signing the informed consent. There was no recurrence of central nervous system bleeding, and the leukocytosis and monocytosis were controlled. **Discussion:** CMML is a condition characterized by persistent monocytosis associated with dysplastic morphology in the bone marrow and can exhibit features of either myelodysplastic neoplasms or chronic myeloproliferative diseases. It is associated with various mutations, including the TET2 gene mutation, which occurs in up to 60% of patients and appears to lead to mild platelet dysfunction. Platelet transfusions stopped the intracranial hemorrhage, and high doses of vitamin C possibly restored the function of the TET2 gene. **Conclusion:** Advanced in molecular studies may further elucidate the heterogeneity of these myeloid disorders with uncertain clinical behavior and assist in therapeutic decision-making. The patient in this case was diagnosed with CMML and presented with recurrent subdural hematomas in the context of platelet dysfunction, with bleeding cessation achieved through platelet transfusion.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.807>

INVESTIGATING THE IMPACT OF EGCG ON INEFFECTIVE HEMATOPOIESIS IN A MDS MOUSE MODEL

FID Via^a, KP Ferro^a, GR Assis-Mendonça^{b,c,d}, P Latuf-Filho^e, I Santos^a, NG Amôr^a, FVP Souza^a, MC Alvarez^a, STO Saad^a

^a Centro de Hematologia e Hemoterapia (Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, Brazil

^b Multipat Pathology Laboratory, Campinas, Brazil

^c Collaborative Researcher Program, Department of Structural and Functional Biology, Institute of

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

^d National Academy of Medicine, Young Leadership Physician Program, Rio de Janeiro, Brazil

^e Center for Investigation in Pediatrics - CIPED, Campinas, Brazil

Background and aims: Green tea catechins, particularly, epigallocatechin-3-gallate (EGCG), exhibit a range of beneficial effects, like apoptosis and differentiation-promoting effect which can help to counteract the uncontrolled proliferation and impaired differentiation trait of leukemia and myelodysplastic syndrome. This study aims to evaluate the effect of EGCG in vivo in mice model of myelodysplastic syndrome (NHD13 mice). **Methods:** To assess the effects of EGCG on MDS, 10-week-old female NUP98-HOXD13 mice and their littermate WT mice were treated with EGCG (50 mg/kg/day 5x/week i.p. for 4 weeks) or vehicle. Animals were sacrificed and bone marrow and spleen were obtained to evaluate immune system by flow cytometry and histology analyses. In addition, automated hematological counts and clinical biochemistry parameter analysis were done. Moreover, a 71-year-old man diagnosed with high-risk myelodysplastic syndrome (MSD) with 9% blast presence in the bone marrow, underwent a daily treatment of 800 mg EGCG intake, administered orally. Throughout this period, the patient underwent weekly regular clinical assessments and laboratory studies for monitor any potential toxicities. Additionally, peripheral blood samples were evaluated before and after the treatment to observe any alterations in immune cell composition. **Results and discussion:** NDH13+ exhibited, before the treatment, a reduction in the number of leukocytes, platelets and hemoglobin levels, which was in line with literature. EGCG treatment ameliorates the hematological parameters, visualized by the increase in the number of leukocytes (monocytes and neutrophils) and platelets; with no signals of toxicity - not morphological features nor enzyme levels changes in the liver. The expansion of Foxp3+ regulatory T cells leads the suppression of host antitumor responses and is a characteristic of progression to aggressive subtypes of the disease. Interestingly EGCG did not alter the percentage/frequency Foxp3+ regulatory T cells (CD4+CD25+ and/or CD4+FOXP3+), as well as the percentage/frequency of immature cells (CD45IntCD34+), in bone marrow and spleen. Our preliminary results showed an increase in extramedullary hematopoiesis in the spleen. One patient treated by EGCG for a month, exhibit reduction of regulatory T cells CD4+CD25+ and CD4+FOXP3+, and increased CD8+ T cells (CD3+CD8+) and natural killer cells (CD16+CD56+) accompanied with an increase of mature leukocytes (monocytes and neutrophils), with no changes in hemoglobin levels and platelets number. **Conclusion:** Our initial findings indicate that EGCG treatment may reduce ineffective hematopoiesis leading to an improvement of hematological parameters. These results align with the data obtained from one patient with high-risk myelodysplastic syndrome HR-SMD who received EGCG treatment. In summary, EGCG might be a promising adjuvant compound in the treatment of MDS. Further research and clinical studies are warranted to validate and explore its therapeutic benefits fully.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.808>

DIFFERENTIAL GENE EXPRESSION OF SIRTUINS (SIRT1 TO SIRT7) REVEALS POTENTIAL ROLES IN MYELODYSPLASTIC NEOPLASM PATHOBIOLOGY

JVC Goes ^{a,b}, MA Viana ^{a,c}, LR Sampaio ^{a,c},
RDB Dias ^{a,c}, RTG Oliveira ^{a,c}, CBA Cavalcante ^a,
DP Borges ^{a,c}, SMM Magalhães ^{a,c,d},
RF Pinheiro ^{a,b,c,d}, HLR Junior ^{a,b}

^a Cancer Citogenomic Laboratory (LCC),
Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza,
Brazil

^b Pos-Graduate Program in Pathology, Universidade
Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Brazil

^c Pos-Graduate Program in Medical Sciences,
Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza,
Brazil

^d Department of Clinical Medicine, Universidade
Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Brazil

Introduction: Sirtuins (SIRT) are a group of proteins that play a crucial role in various cellular processes, including DNA repair, metabolism, and aging. They have been the subject of significant research interest, particularly in relation to cancer. SIRT have been implicated in promoting cancer progression by inhibiting cell death pathways and facilitating cancer cell survival. Additionally, some studies have linked increased SIRT family (SIRT1 to SIRT7) gene expression activity to developing drug resistance in cancer cells, making treatment more challenging. Recently, in a systematic review, our group highlighted the scarcity of studies that establish the role of SIRT genes in the pathobiology of Myelodysplastic neoplasm (MDS). **Objective:** To assess the gene expression profile of SIRTs (SIRT1, SIRT2, SIRT3, SIRT4, SIRT5, SIRT6, and SIRT7) in relation to the pathogenesis and prognostic progression of MDS. **Methodology:** This analysis included a cohort of 80 elderly patients diagnosed with MDS and bone marrow samples from 10 healthy individuals. MDS patients were diagnosed based on the World Health Organization (WHO) criteria and stratified according to the prognostic criteria established by the International Prognostic Scoring System-Revised (IPSS-R). We assessed the gene expression levels of SIRTs using the Real-Time PCR Gene Expression (RT-qPCR) method. **Results:** We observed low expression of SIRT2 ($p=0.009$), SIRT3 ($p=0.048$), SIRT4 ($p=0.049$), SIRT5 ($p=0.046$), SIRT6 ($p=0.043$), and SIRT7 ($p=0.047$) in MDS patients compared to the control group. Additionally, we found increased expression of SIRT4 ($p=0.029$) in patients aged 60 or above. Furthermore, we identified increased expression of SIRT2 ($p=0.016$) and SIRT3 ($p=0.036$) in patients with hemoglobin levels below 8 g/dL, increased SIRT4 ($p=0.036$) in patients with dyserythropoiesis, decreased expression of SIRT2 ($p=0.035$), SIRT4 ($p=0.035$), and SIRT7 ($p=0.037$) in patients with dysgranulopoiesis, increased SIRT1 ($p=0.027$) in patients with dysmegakaryopoiesis, and increased SIRT4 ($p=0.043$) in patients with the presence of ring sideroblasts. We also observed high expression of SIRT2 ($p=0.045$) and SIRT3 ($p=0.033$) in patients with cytogenetic alterations and increased expression of SIRT2 ($p=0.004$), SIRT3 ($p=0.005$), and SIRT4 ($p=0.033$) in healthy patients compared to those with a normal karyotype. **Discussion and**

conclusion: In summary, we identified significantly differential gene expression of SIRTs members in MDS. We identified variations in the expression of SIRTs in cell dysplasias in all 3 cell lines present in BM, as well as variations of SIRTs in patients with very low hemoglobin levels, demonstrating the relationship of these genes with the disease. These defunc-tions lead to dysplastic and oncogenic characteristics capable of triggering the disease and its prognostic characteristics. Our results revealed significant clinical associations regarding the expression of SIRT2, SIRT3, SIRT4, SIRT5, SIRT6, and SIRT7 genes, demonstrating their potential involvement in the pathogenesis and progression of MDS.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.809>

SÍNDROME MIELODISPLÁSICA PEDIÁTRICA COM SIDEROBLASTO EM ANEL UMA NOVA VARIANTE EM SF3B1E ANORMALIDADES CROMOSSÔMICAS CLONAIAS: RELATO DE CASO

MLRR Borges ^{a,b}, TS Fernandez ^c, EP Leite ^b,
MS Moura ^d, LM Oliveira ^b, BAA Santana ^e,
FP Carvalho ^b, TJ Marques-Salles ^{b,f}

^a Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará
(Hemoce), Fortaleza, CE, Brasil

^b Centro de Oncohematologia Pediátrica, Hospital
Universitário Oswaldo Cruz (HUOC), Universidade
de Pernambuco (UPE), Recife, PE, Brasil

^c Programa de Terapia Celular e Gênica, Instituto
Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^d Fundação de Hematologia e Hemoterapia de
Pernambuco (HEMOPE), Recife, PE, Brasil

^e Laboratório de Hematologia, Hospital das Clínicas
da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
(HCFMRP), Universidade de São Paulo (USP),
Ribeirão Preto, SP, Brasil

^f Instituto do Câncer Infantil do Agreste (ICIA),
Caruaru, PE, Brasil

As síndromes mielodisplásicas com sideroblastos em anel (SMD-SA) são desordens clonais que apresentam grave displasia eritróide e discreta granulocítica e megacariocítica. A doença tem curso clínico benigno e resulta do acúmulo de ferro nas mitocôndrias ocorrendo apoptose e eritropoese ineficaz. Cursa com anemia macrocítica, HgF elevada e sinais sistêmicos de acúmulo de ferro, refletidos pelo aumento da ferritina e ferro livre, independentes de transfusão. Pela 5ª edição da OMS e Consenso Internacional-2022, a SMD-SA é considerada se houver 5% de sideroblastos em anel e mutação somática do gene SF3B1. Na infância, as SMDs são doenças raras (<5%) sendo as SMD-AS <1%. Dois casos já foram descritos: um com monossomia 7, sem investigação genética e outro em A.Fanconi com SF3B1 mutado. Aqui descrevemos uma paciente com SMD-AS com mutação de significado incerto (VUS) no gene SF3B1 e alterações cromossômicas clonais, -7/del(7q),+11,+22. **Relato de caso:** Paciente, 11 anos, parda, sexo feminino, procedente de Viçosa-PE. Admitida no CEONHPE em 2018, aos 7anos, para investigação de anemia macrocítica - dosagens de Vit.B12 e ácido fólico normais. A

mãe notou a criança pálida aos 3 anos, procurou assistência médica sendo tratada com sulfato ferroso, sem melhora. Foi transfundida duas vezes entre 2013-2014. Nasceu de parto cesariano com sofrimento fetal (sic) e desenvolvimento psicomotor retardado. Em 2016, fez RNM de crânio que mostrou insulto hipóxico isquêmico, disgenesia do corpo caloso, hipoplasia dos nervos e quiasma óptico. Os pais e avós maternos são consanguíneos de 1º grau. Mãe com baixa estatura e hemograma normal. Ao exame apresenta retardo mental estrabismo divergente, pescoço curto, pés equinos, palidez e leve icterícia. Ausculta cardíaca com sopro no BEEA e ECO sem HAP. Ausências de visceromegalias e adenomegalias. Os exames mostraram: Hemograma com anemia macrocítica (7,1 g%, HTC-22%, VCM- 114fL), sem outras anormalidades. Homocisteína, ácido metilmalônico urinário e cobre normais. Ferro-115 µg/dL, Ferritinemia-1408 ng/mL. Sat da transferrina=56%. Dosagens de hemoglobina: A=92.6%, A2=3% e HgF=4,6%. A RNM do abdômen e a biópsia hepática mostram hemossiderose hepática. O mielograma apresentava hiperplasia eritroide, alterações megaloblásticas, proeritroblastos gigantes, alguns binucleados, halo perinuclear, figuras mitóticas atípicas, cariorrexe e aumento de histiócitos com pigmentos. O setor granulocítico mostrou relativa hipocelularidade, discretas alterações megaloblásticas, predomínio de granulócitos maduros e distúrbios de segmentação. A reação de Perls demonstra depósitos de ferro em histiócitos exarcebados e sideroblastos em anel em cerca de 20%. Na histologia da BMO havia intensa hiperplasia eritrocitária (CD71+) e megalo-blastose parcial. Macrófagos intersticiais aumentados com pigmentos férricos (Perls). O teste da MMC sem fragilidade cromossômica e cariótipo medular confirmado por FISH revelou: 47,XX,del(7)(q34),-7,+11,+22[cp10]/46,XX[10]. O sequenciamento detectou uma variante no gene SF3B1 não descrita: c2077+35del. A paciente foi diagnosticada com SMD-AS, está em controle clínico e laboratorial em uso de quelante de ferro. Os autores mostraram um raro caso de SMD-AS e enfatizam a importância dos estudos genéticos na investigação das SMD na infância para o correto diagnóstico e condução terapêutica.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.810>

IMMUNOLOGICAL RESPONSE ASSOCIATED WITH DERMATOLOGICAL LESIONS IN A PATIENT WITH MYELODYSPLASTIC NEOPLASIA

JOR Cassiano, ACP Silva, NN Kloster, CM Freitas, MM Garcia, VM Sthel, VLP Figueiredo

Serviço de Hematologia, Hospital do Servidor Público do Estado de São Paulo (HSPE), Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (IAMSPE), São Paulo, Brazil

Introduction: Hematopoiesis in the bone marrow is regulated by its niche and by immune system cells. These cells are derived from bone marrow precursors and therefore

immunological alterations are frequently observed in Myelodysplastic Neoplasia (MN), complex and heterogeneous disease. **Objective:** description of a clinical case through data collection from HSPE/IAMSPE-SP digital system. **Case report:** Male, 64 years old, with bipolar disorder and prolonged bicytopenia. In January/21 diagnosed with NM, myelogram: 10% of blasts with dysplastic changes in the 3 series, IPSS-R=3.8, FISH and karyotype without abnormalities. Submitted to the AZAVIT-ABCDEF protocol (Azacitidine, erythropoietin, filgrastim associated with high dose of vitamin B1, C and D), after signing consent form (Plataforma Brasil-CAAE: 53015421000005463). Evolved with sporadic need for transfusion, in the first year he received 23 packed red blood cells. In July/22 he developed a large, ulcerated lesion with irregular and painful borders on his left leg, after being infected with COVID-19. Anatomopathological: chronic ulcer, without signs of malignancy. Follow-up and clinical evaluation suggested the diagnosis of Pyoderma Gangrenosum (PG). Treatment with high dose of corticosteroids was started, but the psychiatric condition got worse. Replaced by cyclosporine, serum level maintained around 200 ng/mL, we observed slow healing of the ulcer. In NOV/22, he presented a dense and elevated lesion in the nasal fin, computed tomography showed infiltration up to the lacrimal canal. Biopsy compatible with Bowenoid in situ carcinoma (possibly mediated by HPV), with proposal for rhinotomy. It was then decided to immediately withdraw cyclosporine. In the already healed PG region, topical corticosteroids were maintained. There was total regression of the nasal lesion, with control tomography demonstrating slight thickening. A new biopsy showed no neoplastic infiltrate. Despite the suspension of immunosuppression, there was no reactivation of PG. Complete blood count in July/23: Hb=13.4 g/dL, leukocytes=4770 (2/62/3/0/30/3) and platelets: 92.000/mm³ and no need for transfusion since July/22. He's in the 27 cycles of the AZAVIT-ABCDEF. **Discussion:** NM is characterized by clonal hematopoiesis, cytopenias and dysplastic cell morphology. Among the few therapeutic options, azacitidine is being used with some benefits. PG is an uncommon neutrophilic dermatosis, but frequent in hematologic malignancies, presents as a painful inflammatory and ulcerative disorder of the skin. Neutrophils are the main actors of innate immunity and within tissues they perform several functions such as phagocytosis, cytokine production, degranulation of soluble antimicrobial substances and production of extracellular neutrophil traps to eliminate pathogens. The use of azacytidine and the Covid-19 infection may have contributed to the exacerbated and prolonged activation of neutrophils, originating PG. **Conclusion:** Immunological alterations such as autoimmune thrombocytopenia, vasculitis, PG and Sweet's syndrome are frequent in NM. The rapid recognition of inflammatory processes and the early institution of immunosuppressive treatment have an impact on the outcome of NM. However, the side effects must be weighed due to their severity, in this case the Bowenoid carcinoma.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.811>

NEOPLASIA MIELODISPLÁSICA: BLASTOS ERITRÓIDES & ANÁLISE MORFOLÓGICA DE MEDULA ÓSSEA

MT Souza, BB Cal, BB Arnold, ME Pelicer, RO Coelho, LP Menezes, IA Campinas, ACB Sibar, LO Cantadori, L Niero-Melo

Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Botucatu, SP, Brasil

Introdução: Neoplasias Mielodisplásicas (NMD) são caracterizadas por graus variados de citopenia e insuficiência de medula óssea (MO) com displasia e risco de progressão para Leucemia Mieloide Aguda (LMA). A classificação WHO de 2022 propõe subdivisões por critérios de citogenética convencional e molecular, com revisão da porcentagem de blastos necessária para distinção entre LMA x NMD. A Leucemia Eritróide Aguda (LMA-M6, pela classificação FAB), mantém critério diagnóstico pela predominância eritróide ($\geq 80\%$ dos elementos na MO) e $\geq 30\%$ de proeritroblastos. O presente trabalho objetiva relatar caso de NMD com aumento de blastos eritróides, com foco morfológico. **Caso clínico:** Homem, 73 anos, tabagista, encaminhado por astenia e hiporexia há 2 meses. **Exames de entrada:** a) GV 1,77 milhões/ mm^3 Hb 6,9 g/dL Ht 21,1% VCM 119 fL RDW 15,9% HCM 38,2 pg CHCM 32 g/dL Plaquetas 46 mil/ mm^3 GB (/ mm^3) 2.800: neutro=1360 linf=1110; b) Eletroforese de proteínas séricas e sorologias sem alterações. À análise do sangue periférico: dacríócitos e eliptócitos. **MO** (mielograma e imprint) revelou série eritróide hiperclular com duas subpopulações: a) uma com várias mitoses anômalas, com displasia exuberante, com formas multinucleadas, gigantes, sugestivas de eritroblastos tipo M6; b) subpopulação com microeritroblastos, com numerosas falhas de hemoglobinizacão, mitoses incompletas, células em apoptose e eritrofagocitose importante. A série megacariocítica mostrou dispoese expressiva, com microformas, formas mononucleares e núcleos fragmentados. Setor granulocítico com dispoese moderada, formas pelgeroides e maturação presente até segmentados. **Histologia:** hiperclularidade intensa da MO, displasias eritróide e megacariocítica; fibrose grau II focal. Quadro morfológico consistente com Neoplasia Mielodisplásica em transformação para LMA-M6. **Cariótipo:** inconclusivo. Iniciado tratamento com hipometilante, com boa tolerância até o momento. **Discussão:** As NMD são doenças clonais da linhagem mielóide, abrangendo vários subtipos. O diagnóstico é estabelecido pela displasia na MO: o aspirado permite avaliação detalhada da citologia e do percentual de blastos, cuja contagem manual ainda é fundamental à estratificação de risco; a histologia determina a clularidade geral e de sublinhagens, bem como a arquitetura destas. No presente caso, há características clínico-morfológicas típicas da NMD, sobretudo quanto ao setor eritróide (formas multinucleadas, bizarras, em apoptose, falhas de hemoglobinizacão), assim como no setor megacariocítico (microformas, monoformas e núcleos fragmentados), ressaltando as formas eritróides imaturas tipo M6. Tanto a Anemia Refratária com Excesso de Blastos (RAEB) ou NMD com predominância eritróide, mostram características morfológicas e imunofenotípicas que podem se sobrepor à Eritroleucemia,

possivelmente representando um *continuum* evolutivo de doença, culminando com proliferação mielóide leucêmica. A persistência de proeritroblastos mantém relação com resistência ao tratamento e pior prognóstico em pacientes com LMA. **Conclusão:** O presente relato destaca a importância morfológica e o desafio diagnóstico nas NMD, com necessidade de atenção aos detalhes. Aqui, os blastos tipo M6 apontam para uma doença em evolução, sendo o estudo morfológico da MO ainda central para o diagnóstico, entendimento fisiopatológico e prognóstico das mielodisplasias.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.812>

ANÁLISE RETROSPECTIVA DE CASOS DE SÍNDROME MIELODISPLÁSICA ATENDIDOS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UEPG

LM Dionisio^{a,b}, ALM Possetti^b, ESA Lisboa^b

^a Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG), Ponta Grossa, PR, Brasil

^b Hospital Universitário Regional dos Campos Gerais (HU), Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG), Ponta Grossa, PR, Brasil

Introdução/Objetivos: Síndromes mielodisplásicas (SMD), são um grupo heterogêneo de doenças clonais malignas que provocam displasia nas células hematopoiéticas na medula óssea, associada à anemia, neutropenia ou trombocitopenia. A fisiopatologia da SMD inclui diversos processos, envolvendo anormalidades cromossômicas e moleculares. Com relação à sua epidemiologia, não há dados precisos de incidência e prevalência de SMD no Brasil. Conhecer o perfil dos pacientes de SMD em cada instituição é necessário para estabelecer planos de melhoria e aprimoramento de fluxos diagnóstico e terapêuticos. A presente pesquisa tem por objetivo realizar uma análise retrospectiva dos aspectos clínicos e laboratoriais dos casos de SMD diagnosticados no Hospital Universitário da UEPG entre 2018 e 2022. **Material e métodos:** A pesquisa foi realizada por meio de consulta aos prontuários eletrônicos. Foram incluídos pacientes adultos, de ambos os sexos. As informações avaliadas foram: idade, sexo, estratificação de risco ao diagnóstico (IPSSR), histórico transfusional e de quimioterapia/radioterapia e desfechos (óbito, perda de seguimento e evolução para leucemia mielóide aguda (LMA)). Foram analisados os resultados de citogenética, biópsia, imunofenotipagem, mielograma e hemograma. **Resultados:** 23 pacientes foram incluídos, sendo 12 do sexo feminino e 11 masculino. A média de idade foi de 68,5 anos ($\pm 12,2$). A avaliação do IPSSR indicou 17,4% dos pacientes de muito baixo risco, 34,8% de baixo risco, 17,4% de risco intermediário, 21,7% de alto risco e 8,7% de muito alto risco. 39,1% eram dependentes de transfusão ao diagnóstico, e nenhum possuía histórico de quimio ou radioterapia. Apenas um caso evoluiu para LMA, e 4 vieram a óbito. Houve perda de seguimento em 35% dos casos. Alterações citogenéticas estavam presentes em 56,5% dos casos, sendo 17,4% deles com cariótipo complexo. Os achados mais frequentes foram del(5q) (21,7%) e del(20q) (13%). Na biópsia, 70% dos pacientes apresentaram medula hiperclular, 25% hipocelular e 5% normocelular.

Apenas 10% dos casos apresentavam fibrose e 65%, displasias. Com relação ao hemograma: 87% apresentavam anemia, 39,1%, neutropenia e 52,2%, plaquetopenia. **Discussão:** As características da população estudada e de seus exames laboratoriais, são compatíveis com o perfil descrito em literatura para a SMD. Os achados de citogenética são condizentes com a literatura, embora alterações comuns, como a +8 não tenha sido observada. Os resultados de biópsia confirmam o predomínio de hiperplasia medular e presença de displasias, característico da SMD. A presença de fibrose também se encontra de acordo com outros estudos, que estimam uma prevalência de 10 a 20%. A presença de anemia como citopenia mais prevalente é outro achado típico da doença. O principal fator associado ao reduzido número de pacientes obtido no estudo e o alto índice de perda de seguimento, foi a pandemia de COVID-19, que impactou profundamente os atendimentos ambulatoriais e o acesso dos pacientes aos serviços especializados. **Conclusão:** Com a presente pesquisa, foram obtidas as principais características dos pacientes diagnosticados com SMD em nossa instituição. Conhecer o perfil dos pacientes atendidos em cada serviço é essencial para que sejam desenvolvidas estratégias de otimização dos fluxos de diagnóstico e tratamento.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.813>

SÍNDROME MIELODISPLÁSICA EM PACIENTE JOVEM COM CARIÓTIPO ALTAMENTE COMPLEXO: RELATO DE CASO

C Sabedotti ^{a,b}, CA Sepanski ^{a,b},
TPD Nascimento ^{a,b}, AM Jaymes ^{a,b}, R Galli ^b,
ESA Lisboa ^b, LM Dionísio ^{a,b}

^a Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG),
Ponta Grossa, PR, Brasil

^b Hospital Universitário Regional dos Campos
Gerais (HU), Universidade Estadual de Ponta Grossa
(UEPG), Ponta Grossa, PR, Brasil

Introdução: A síndrome mielodisplásica (SMD) corresponde a um grupo de neoplasias hematológicas de caráter heterogêneo, caracterizada por citopenia de uma ou mais linhagens devido a hematopoese ineficaz, displasia e risco de progressão para leucemia mieloide aguda (LMA). As SMD acometem tipicamente idosos, sendo raras em adultos jovens. O diagnóstico da SMD é feito através da clínica do paciente associada a exames laboratoriais e na exclusão de outras causas de citopenias. **Objetivo:** Apresentar um relato de caso de uma paciente jovem com SMD com cariótipo altamente complexo e alto grau de displasia. **Relato de caso:** Paciente do sexo feminino, 37 anos, previamente hígida, procedente de um casamento consanguíneo. Paciente apresenta obesidade e ansiedade e procura atendimento na UPA por quadro de astenia constante e sonolência. Encaminhada da UPA ao serviço de hematologia após identificação de pancitopenia. Não apresenta petéquias, nega febre e sangramentos. No serviço de origem, os exames laboratoriais demonstraram Hb 4,7 g/dL e Ht 14,6%, sendo transfundidos 4 concentrados de hemácias. Na admissão, apresentou Hb 6,4 g/dL, Ht 20,2 %, VCM 97,1 fL,

reticulócitos 81.744/mm³, leucócitos de 2,26 x10³/mm³, neutrófilos 161/mm³, plaquetas de 59.000/mm³, TAP 12,3 seg; RNI 1,17, TTPA 26,6 seg; RPN 0,9, Fibrinogênio 389 mg/dL, LDH 244 U/L Ferritina 185,1 ng/mL, Ferro 68 µg/dL, Vitamina B12 222 pg/mL, Ácido Fólico 9,9 ng/mL, TSH 1,22µUI/mL e sorologias negativas. Diante destes achados, foi realizada a coleta de aspirado de medula óssea. O mielograma evidenciou uma medula normocelular para a idade, com sinais de displasia em linhagens eritróide e mieloide. Neste, a série eritróide apresentou uma hiperplasia, com células em todas as fases de maturação e com presença de diserythropoiesis intensa. O Cariótipo em banda G com resolução de 400 bandas apresentou um resultado altamente complexo, com del (5) (q15q33), add (7) (p15), add (17) (p13) [13] /46, idem, der (1) t (1;2)(q32;q24), -2+, mar[7]. A análise Imunofenotípica demonstrou 5,4% de blastos com padrão intensamente alterado de maturação das linhagens neutrofilica e eritróide e monocitopenia relativa. Estes dados, quando associados, sugerem SMD com baixo percentual de blastos. **Discussão:** O exame da medula óssea é importante para distinguir a SMD de outras causas de citopenias e displasia. Por não haver apenas um marcador, a combinação de exames como o mielograma e citogenética é fundamental para o diagnóstico. O mielograma analisa o grau de celularidade medular, displasias, e a maturação das linhagens celulares, além de estimar o percentual de blastos (indicativo de mau prognóstico). A citogenética é essencial para determinar a clonalidade e as alterações cromossômicas, além de relacionar a complexidade do cariótipo com o prognóstico da doença. No presente caso, o cariótipo altamente complexo está associado a um mau prognóstico e risco elevado de evolução para LMA. Sabe-se ainda, que casos de SMD em adultos jovens aparentam ter características genéticas distintas daqueles em idosos, o que pode impactar o prognóstico e resposta ao tratamento. **Conclusão:** Diante deste caso, com base na exclusão de demais causas de citopenias, uma possível causa de SMD nesta paciente jovem é a consanguinidade parental, o que pode estar relacionado com o cariótipo altamente complexo, caracterizando um caso raro da doença.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.814>

CONTRIBUTION OF SOMATIC MUTATIONS IN THE RISK STRATIFICATION OF MYELODYSPLASTIC NEOPLASMS

FK Marques ^a, SSS Araújo ^b, AP Sabino ^c

^a Pesquisa e Desenvolvimento, Grupo Pardini,
Vespasiano, Brazil

^b Hospital das Clínicas, Universidade Federal de
Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, Brazil

^c Hematologia, Faculdade de Farmácia,
Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo
Horizonte, Brazil

Myelodysplastic neoplasms (MDS) are a heterogeneous group of clonal disorders of hematopoietic stem cells, characterized by morphological dysplasia in the bone marrow, ineffective hematopoiesis, peripheral blood cytopenias, and a risk of

progression to acute myeloid leukemia (AML). Next-generation sequencing (NGS) has contributed to elucidating the pathogenesis of MDS through the identification of molecular drivers and secondary genetic events. While approximately 50% of MDS patients present chromosomal alterations, over 90% have somatic mutations detected. Several studies have shown that somatic mutations are important prognostic biomarkers. The Revised International Scoring System (IPSS-R) is the most used tool for risk stratification in MDS. The treatment of MDS is based on stratifying patients into low-risk (IPSS-R ≤ 3.5 , i.e., very low, low, or intermediate) versus high-risk MDS (IPSS-R ≥ 4.0 , i.e., intermediate, high, or very high risk). The IPSS-R is based on hematological and cytogenetic features but does not include molecular data. In 2022, the Molecular IPSS (IPSS-M) was developed, considering hematological, cytogenetic, and somatic mutations parameters in 31 genes. In this context, this study compared the risk stratification results in 13 MDS patients using the IPSS-R and IPSS-M tools. All patients had karyotype and NGS (panel of 40 genes) results performed on bone marrow samples. The average age of the patients was 69 years, and the median survival was 18 months. Eight (61.5%) patients had a normal karyotype. The detected cytogenetic alterations were: complex karyotype, del (9q), and -Y. In 10 patients (76.9%), between 1 to 5 mutations (average of 2.1 mutations) in 12 genes were detected, with TP53 and TET2 genes being the most frequently mutated. The VAF (variant allele frequency) of the identified mutations was $>5\%$. The IPSS-R classified eight patients (61.5%) as low risk (IPSS-R < 3.5), with three patients (37.5%) being reclassified by IPSS-M. In these cases, mutations were identified in at least two genes, with ASXL1, BCOR, and IDH2 being prominent, which are associated with a worse prognosis. In one of these cases, an SF3B1 mutation, associated with a good prognosis, was also identified but was co-occurring with DNMT3A and JAK2 mutations. Five patients (38.5%) were classified as high risk by IPSS-R (IPSS-R > 4.0), and IPSS-M reclassified one high-risk patient to very high risk and one intermediate-risk patient to very high risk. In these cases, mutations were also identified in genes associated with adverse prognosis, such as ASXL1, BCOR, RUNX1, STAG2, and U2AF1. It should be emphasized that in cases reclassified by IPSS-M, mutations in genes frequently mutated in MDS were identified. The investigation of gene mutations is important in identifying patients at high risk of progression to AML, allowing for early aggressive therapy. Genomic tests are still costly tools and, therefore, limited to a small portion of MDS patients, limiting the applicability of IPSS-M.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.815>

MYELOYDYSPLASTIC SYNDROME AFTER CHEMOTHERAPY FOR SOLID TUMOR: RISK FACTORS

TF Dios^a, CF Dios^b, EM Franzotti^b

^a Universidade de Brasília (UnB), Brasília, Brazil

^b Centro Universitário Euroamericano (UNIEURO), Brasília, Brazil

Introduction: Chemotherapy was one of the biggest life changing discoveries. It has prolonged the life expectancy of cancer patients. However, one of its complications is related to secondary neoplasm such as myelodysplastic syndrome (MDS). **Objective:** This review's objective is to inform the health professionals the risk factors of one complication of the chemotherapy: secondary MSD. Condition that, even being rare, must be emphasized for having a great impact on life expectancy. **Methods:** Literature revision. The databases used were PubMed, SciELO and Google Scholar. The terms used in the search were: "myelodysplastic syndrome", "solid tumor", "chemotherapy". **Results:** Chemotherapy is related to therapy acute myeloid leukemia (tAML) and therapy related myelodysplastic syndrome (tMDS), which form a concept called therapy related myeloid neoplasm (t-MN). The prognosis of t-MN has an overall survival from 8 to 10 months. The t-MDS has been described in 0,08-0,83% of adverse events of chemotherapy depending on the solid tumor type. Approximately three-quarters of the cases happen in the first 5 years after the chemotherapy. Anticancer agents associated with the disease are alkylating agents and topoisomerase inhibitors (TI), agents used in 21% and 12 % of initial cancer therapy, respectively. Patients who receive alkylating agents can present with t-MDS, which often progresses rapidly to t-AML, but patients who receive TI usually present directly with t-AML. The risk of t-MN is associated with the drug doses, for example the incidence of t-MN in breast cancer patients in protocols of intensified and standard doses of cyclophosphamide was 1.01% and 0.21 %, respectively. The prevalence of t-MN is higher in young people. Furthermore, a population-based cohort study indicated elevated risk of t-MN after chemotherapy in 22 of the 23 solid tumors, colon being the exception. The site of the tumors that have more risks are bone/soft tissue, testicular and ovarian. **Conclusion:** The risk factors of developing a tMDS must be evaluated after the treatment of a solid tumor. This information helps the physician to be more aware of some patients that have associated risk factors, like anticancer agents, chemotherapy doses, age and tumor site. In any patient postchemotherapy, it is needed to investigate when there is a clinical presentation of fatigue, infections, bruising or in the case of cytopenias, even in asymptomatic patients, a possible presentation of tMDS.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.816>

MYELOYDYSPLASIA/MYELOPROLIFERATIVE WITH RING SIDEROBLAST AND THROMBOCYTOSIS OR UNCLASSIFIABLE (MDS/MPNI)

MM Garcia, SLBG Oliveira, ACP Silva, CM Freitas, JPB Júnior, JOR Cassiano, RDA Conserva, ERM Neri, VM Sthel, VLP Figueiredo

Hospital do Servidor Público do Estado de São Paulo (HSPE), Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (IAMSPE), São Paulo, Brazil

Introduction: Myelodysplasia/ myeloproliferative with ring sideroblasts and thrombocytosis (MDS/MPNRST) presents with anemia and platelets greater than $\geq 450,000/\text{mm}^3$, $>15\%$ RS, or $>5\%$ with the SF3B1 mutation in the absence of the 5q deletion and blasts $<1\%$ in peripheral blood and $<5\%$ in bone marrow. Megakaryocytes are atypical resembling myelofibrosis and essential thrombocythemia. The most frequent mutations are SF3B1 (93%), JAK2 (57%), TET2 (25%), DNMT3A (15%), ASXL1 (15%). Mean age 71-75 years with an annual acute myelogenous leukemia (AML) transformation rate of 1-2%. The difference for myelodysplasia/ myeloproliferative unclassifiable MDS/MPNU is that the latter has a greater number of blasts and a greater risk of transformation to AML. Anemia is important with need for transfusion and risk of arterial and/or venous thrombosis in around 20% of cases and can be fatal. There are reports of vasomotor symptoms such as headache, palpitations, paresthesia, atypical chest pain and erythromelalgia. Some patients have acquired von Willebrand disease, particularly in the presence of extreme thrombocytosis ($>1000 \times 10^9/\text{L}$) and risk of bleeding with antiplatelet therapy. Currently, there are no general guidelines for the treatment of this pathology, the use of hydroxyurea, alpha interferon, anagrelide and busulfan has been described. Anemia is treated with red blood cell transfusion or erythropoietin. Median survival was around 70 months for MDS/MPNRST and 21.8 months for MDS/MPNU. The AZAVIT+ABCDEF protocol, linked to the Plataforma Brasil CAAE: 53015421.0.0000.5463, consists of azacytidine associated with high doses of vitamins (B1, C and D) with erythropoietin and filgrastim, started after signing the consent form. Goal: Report a clinical case of a patient in a reference service. Method: data collection in HSPE's digital system. **Clinical case:** Male, 73 years old, with asthenia, weight loss of 15 kg, night sweats and recent herpes zoster. Hb: 7.1 g/dL, leukocytes: $4680/\text{mm}^3$, platelets: $819,000/\text{mm}^3$, Myelogram: Dysplastic alterations in the 3 lineages with 15.6% of blasts. Medullary iron with 25% ringed sideroblasts, positive blast immunophenotyping for: CD13, CD34, CD117, CD45, HLA-DR, CD38, CD105, partial CD7 and Bone marrow biopsy: hypercellular with dysplastic alterations in the 3 lineages with increased shapes precursors, moderate dysmegakaryocytopoiesis and dense reticulin tissue. Karyotype: 46, XY. Initially classified as (MDS/MPNRST) and reclassified to MDS/MPNU due to having 15.6% blasts in the bone marrow. The patient received 8 cycles of the protocol. Initially, maintenance of anemia with an increase in platelets, reaching $1,266,000/\text{mm}^3$. After the 2nd cycle, there was a drop in platelets and normalization of hemoglobin. Currently: Hb: 12.2 g/dL, leukocytes: $3630/\text{mm}^3$, platelets: $162,000/\text{mm}^3$ in July/23. Myelogram and immunophenotyping: hypercellular with dysplastic alterations and without blasts. The observed toxicity was mild joint pain. Discussion: We believe that the protocol can promote differentiation by increasing the transcription of factors related to differentiation, improving aerobic metabolism and promoting immunomodulation. **Conclusion:** The hematological response was important with an improvement in the patient's quality of life and possibly in the gain of survival. the AZAVIT-ABCDEF protocol should be analyzed in a prospective cohort in future studies.

PROPOSTA DE REALIZAÇÃO DE PAINEL GENÉTICO REDUZIDO PARA AVALIAÇÃO DE VARIANTES GENÉTICAS EM NEOPLASIAS MIELODISPLÁSICAS

MP Pinto, JHS Maués, FS Niemann, FV Pericole, MP Colella, PM Campos, STO Saad

Centro de Hematologia e Hemoterapia (Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, DP, Brasil

Introdução: As Neoplasias Mielodisplásicas (NM) surgem de alterações clonais nas células tronco hematopoiéticas, causando citopenias e risco de desenvolver leucemia mieloide aguda (LMA). Mutações genéticas patogênicas têm impacto terapêutico e prognóstico, mas exomas e painéis genéticos tradicionais geram dados complexos, de interpretação incerta e de alto custo. Estudos de NGS indicam poucos genes com potencial prognóstico e terapêutico, mas a validação desses dados em populações brasileiras ainda não ocorreu. **Objetivo:** Avaliar a incidência das mutações mais prevalentes e de significado clínico relevante em pacientes brasileiros com NM e propor um painel genético reduzido. **Métodos:** O estudo incluiu pacientes com NM acompanhados no Hemocentro da Unicamp de 2020-23. Dados clínico-laboratoriais foram coletados de prontuário. As mutações foram identificadas por sequenciamento de DNA com o painel TruSight Myeloid, abrangendo 54 genes. Foram usados para análise dos dados os softwares DRAGEN Amplicon, VarAFT, CancerVar e Maf-tools. O estudo foi aprovado pelo CEP e todos os pacientes assinaram o TCLE. **Resultados:** Foram incluídos no estudo 31 pacientes: sexo 12F/19M, idade mediana 68 anos (27-89). A classificação OMS 2016 foi: MDS-SLD (n = 4), MDS-MLD (n = 13), MDS-EB1 (n = 4), MDS-RS-SLD (n = 1), MDS-RS-MLD (n = 8), MDS-del(5q) (n = 1). Quanto ao IPSS-R, as categorias de risco foram: muito baixo (n = 6), baixo (n = 11), intermediário (n = 4), alto (n = 8), muito alto (n = 1), NA (n = 1). Parâmetros hematimétricos: Hb 10,05 g/dL (6,7 – 14,1), neutrófilos 1650 cél./mm^3 (268-5534) e plaquetas 164 mil cél./mm^3 (130 – 854). A análise genética revelou mutações em: TET2 (48%, n = 15), principalmente missense, patológico em 4; SF3B1 (29%, n = 9, sendo 8 com sideroblastos em anel), todas missense, patológico em 3; U2AF1 (16%, n = 5), todas missense, patogênica em 3. SRSF2, ZRSR2 e STAG2 mutadas (13%, n = 4 cada), com padrões frameshift, inframe e nonsense, respectivamente. ASXL1, EZH2 e ETV6 apresentaram mutações (10%, n = 3 cada). Outras mutações patogênicas de menor prevalência ($<5\%$): SH2B3, ASXL1, FLT3, DNMT3A, NF1, JAK2, EZH2. **Discussão:** Na população estudada, há alta prevalência de mutações em 8 genes, corroborando com estudos anteriores que mostram um grupo restrito de genes frequentemente mutados em NM. As mutações em TET2 são associadas a maior progressão da NM e maior risco de evolução para LMA, enquanto mutações em SF3B1 conferem melhor prognóstico e terapia alvo específica. Mutações em U2AF1 e STAG2 relacionam-se ao aumento do risco de progressão para LMA, e SRSF2 e ZRSR2, apesar de citadas em outras fontes, ainda não possuem impacto patogênico bem estabelecido. Ressalta-se que as mutações patogênicas mais frequentes foram missense em genes que codificam proteínas que atuam na clivagem do

RNA, como nos genes SF3B1 (K700E), U2AF1 (S34F), SRSF2 (R625C) e ZRSR2 (P95H/L). **Conclusão:** Um painel genético reduzido com genes de alta incidência e impacto conhecido permite prever o prognóstico na maioria dos pacientes, reduzindo custos e dados clínicos incertos gerados por extensos painéis genéticos.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.818>

TALIDOMIDA, UMA ESTRATÉGIA TERAPÊUTICA EM NEOPLASIAS MIELODISPLÁSICAS COM ALTERAÇÕES NO NOTCH1

MB Spadoni, JH Maues, F Pericole, MP Colella, SO Saad, PM Campos

Centro de Hematologia e Hemoterapia (Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

A via de sinalização NOTCH é uma de poucas conhecidas que regulam o desenvolvimento, a proliferação e a morte celular. Variantes do gene NOTCH1 estão associadas a uma variedade de neoplasias. A Talidomida (TD) é uma medicação imunomodulatória, anti-inflamatória e anti-angiogênica utilizada em diferentes neoplasias hematológicas. Seus mecanismos de ação não são completamente compreendidos. Evidencia-se modulação da atividade de citocinas inflamatórias como TNF- α e IL-6 e fatores de transcrição como NF- κ B. Na neoplasia mielodisplásica (NMD), estudos mostraram taxas de resposta variáveis ao tratamento com TD (25 a 62%). Em 2005, estudo preliminar usando a lenalidomida, análogo da TD, mostrou benefício aos pacientes com deleção do 5q-. Neste trabalho, relatamos o caso de uma paciente de 41 anos (F), que foi encaminhada em 2020 ao Hemocentro da Universidade Estadual de Campinas devido a anemia macrocítica (Hb 7,1 g/dL Ht 21,5% VCM 95 HCM 31 Leucócitos 5780/ μ L N 3440/ μ L L 1860/ μ L Pla 279000/ μ L, reticulócitos 18800/ μ L). Ela relatava perda de peso (35 kg), fadiga e astenia iniciados 1 ano antes, eventualmente passando a visitar a cada 15 dias um pronto atendimento regional para suporte transfusional. Exames laboratoriais mostravam ferro, B12, ácido fólico, função renal, tireoidiana e hepática dentro da normalidade. A paciente negava comorbidades, uso de medicações contínuas e tabagismo/etilismo atuais ou prévios. Em sua primeira consulta, foi realizado mielograma que mostrou medula óssea (MO) hiperplásica com alterações displásicas em todas as linhagens, ausência de blastos e cariótipo 46XX. A biópsia de MO confirmava displasia e descrevia reticulina grau 1. Assim, a paciente foi diagnosticada com NMD (WHO 2022) com IPSS-R de baixo risco. Nos próximos 6 meses, a paciente manteve anemia sintomática o que levou a alta demanda transfusional. Os níveis endógenos de eritropoetina mostravam-se altos. Optou-se por realizar exoma em duas amostras de DNA da paciente - granulócitos e monócitos de sangue periférico e raspado de mucosa oral. Foi encontrada uma mutação no gene NOTCH1, VAF=0,5. A variante não sinônima (rs199777870*T - C7313T / P2438L MAF<0,01) é de significância indeterminada de acordo com as determinações da ACMG.

Mutações somáticas e germinativas neste gene foram previamente associadas ao desenvolvimento de NMD. Prescreveu-se então TD, na tentativa de reduzir o número de transfusões necessárias (inicialmente 50 mg/dia, progredindo para 100 mg/dia). Em três meses do início da TD, a paciente não realizava mais transfusões regulares. Em 6 meses, o hemograma mostrava discreta anemia e o mielograma hiperplásico sem displasias significativas. Quase dois anos após o início do tratamento, ainda em tratamento, a paciente encontra-se com hemograma dentro dos limites da normalidade (Hb 12,1 g/dL Ht 34% VCM 97,6 HCM 34,7 Leucócitos 5010/ μ L N 2180/ μ L Linf 2130/ μ L Plat 320000/ μ L). Expusemos neste relato o excelente resultado de uma paciente jovem com NMD com mutação no gene NOTCH1 quando tratada com TD. Estudo in vitro realizado por Feng et. al., que investigou o uso de talidomida para inibir angiogênese em células de malformações vasculares gastrointestinais, mostrou redução da expressão do NOTCH1 após a exposição a TD, embora o mecanismo não tenha sido esclarecido. Dessa forma, acreditamos necessário investigar a correlação entre variantes no NOTCH1 e a resposta ao tratamento com talidomida/lenalidomida em pacientes com NMD.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.819>

AValiação CLÍNICA E LABORATORIAL DAS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICAS COM SIDEROBLASTOS EM ANEL: ESTUDO UNICÊNTRICO

FMRA Moreira, EA Ramos, LNM Silva, LJ Otuyama, JGD Santos, TDM Pereira, V Buccheri, V Rocha, EDRP Velloso

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

Introdução/Objetivos: As SMD com sideroblastos em anel (SMD-SA) constituem um subgrupo característico, correspondendo a cerca de 10-15% dos casos de SMD no Brasil. Apresentam alterações genéticas homogêneas, com mutação somática do gene SF3B1 em praticamente todos os casos (mutação hotspot SF3B1K700E em metade dos casos) evoluindo com anemia, menor taxa de transformação leucêmica e resposta a novas drogas como o luspatercept. Entender o perfil dos pacientes com SMD-SA é essencial para delinear protocolos de tratamento. Nosso objetivo foi avaliar dados clínicos, laboratoriais e de desfecho em pacientes com SMD-SA e identificar fatores associados a sobrevida e a resposta a agentes estimuladores de eritropoese (ESA). **Métodos/Materiais:** Pacientes diagnosticados com SMD-SA, conforme critérios da WHO 2016, de 2010 a 2022 e acompanhados no Ambulatório de citopenias do HCFMUSP (aprovação do comitê de ética, CAAE 63245922.1.0000.0068). O estudo da mutação hotspot SF3B1K700E foi feito por sequenciamento de Sanger. Resposta eritroide foi definida pelos critérios do IWG 2019. A sobrevida global (SG) e sobrevida livre de segundo tratamento foram estimadas pelo método de Kaplan Meier e sua comparação pelo teste de log-Rank, e fatores associados a resposta a ESA por regressão logística com correção para comparações

múltiplas pelo método de Bonferroni. **Resultados:** Foram avaliados 36 pacientes, 69% homens, com idade mediana de 72 anos, mediana de tempo de sintomas de 24 meses, 41% com dependência transfusional ao diagnóstico, 92% com ECOG 0-1 e 6% com escore de Charlson entre 0-1. Mediana de Hb de 8,6 g/dL, de plaquetas de 265000/mm³, de EPO sérica 75,5U/L, de ferritina de 680 ng/mL e 4,5 g/dL de albumina. Dezesete pacientes (47%) foram classificados como SMD-SA unilinhagem, 11 (31%) multilinhagem e 8 (22%) SMD/NMP-T. A mutação SF3B1K700E foi encontrada em 75% (9/12) dos casos que realizaram o exame. Mediana de blastos de 0,4%, sideroblastos em anel de 57%, 8/33 pacientes com cariótipo alterado, 75% com escore baixo/muito baixo pelo IPSS-R e 67% pelo WPSS. Mediana de seguimento de 44 meses e SG de 29 meses. Resposta eritróide de 33% ao tratamento de primeira linha com ESA e de 45% ao tratamento de segunda linha com ESAs +G-CSF. Não foi encontrada correlação entre as variáveis analisadas e a taxa de resposta eritroide. Foi observada possível associação entre ECOG, plaquetometria e albuminemia com SG e possível correlação entre albumina <4.5 e WPSS/IPSS elevados com menor sobrevida livre de segundo tratamento. **Discussão:** A resposta ao tratamento de ESA foi semelhante àquela relatada em literatura (33% em primeira linha com EPO), com SG abaixo da esperada (coortes internacionais - 55 meses) possivelmente relacionada ao tempo longo entre início dos sintomas e o diagnóstico e elevada dependência transfusional ao diagnóstico. **Conclusão:** Em nossa coorte de pacientes, não foram encontradas variáveis correlacionadas à taxa de resposta eritroide. Existe possível associação de menor SG com hipoalbuminemia, plaquetopenia e pior status funcional.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.820>

DOENÇA DE ROSAI-DORFMAN EXTRANODAL COM MANIFESTAÇÕES OFTALMOLÓGICAS E NEUROLÓGICAS

AS Ferreira, BR Lima, LGD Paolo, LJM Silva, RS Colombo, CH Dosualdo, B Pavan, LM Moraes, MGF Severino, ALJ Silva

Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP), São José do Rio Preto, SP, Brasil

Objetivo: Relatar um caso de doença de Rosai-Dorfman que se manifestou com clínica pouco usual, tornando o diagnóstico um desafio. **Materiais e métodos:** Descrição de caso acompanhado na enfermagem do Hospital de Base de São José do Rio Preto e revisão de literatura. **Resultados:** Mulher, 15 anos, admitida em março/2023, com história de há 3 meses ter iniciado diminuição da acuidade visual e auditiva, piores à esquerda, cefaleia e cervicalgia. A avaliação oftalmológica evidenciou que, à esquerda, a paciente enxergava apenas pontos de luz, e, à fundoscopia, havia lesões nodulares coroidianas e descolamento seroso de retina bilateralmente. A ressonância magnética de encéfalo e coluna evidenciou espessamentos meníngeos no teto do esfenóide e do bulbo até C7, além de hipersinal em T2 no corno posterior do ventrículo esquerdo, espessamento e nodulações das paredes dos seios maxilares.

A biópsia e imunohistoquímica do seio maxilar demonstraram população linfoplasmocitária associada a histiócitos com citoplasma amplo e eosinofílico, com frequentes histiócitos positivos para CD163 e proteína S-100, englobando linfócitos e plasmócitos em seu citoplasma, caracterizando emperipolese, confirmando-se o diagnóstico da doença de Rosai-Dorfman. A paciente recebeu prednisona 1 mg/kg/dia, com dose progressivamente reduzida, e rituximab 375 mg/m², uma vez por semana, por 4 semanas. **Discussão:** A doença de Rosai-Dorfman é uma patologia rara de histiócitos que pode se manifestar de modo nodal e extranodal (67% e 43%, respectivamente), sendo a primeira forma caracterizada por adenomegalias maciças e indolores, geralmente cervicais, e a forma extranodal de ampla apresentação, podendo acometer os olhos, o sistema nervoso central (encéfalo e medula), os seios da face, a pele, os ossos, os pulmões e brônquios, o trato gastrointestinal e os rins. Os histiócitos característicos são S100+, CD68+, CD163+, CD1a-, CD207-, e pode haver emperipolese, a qual não é patognomônica. Na maior parte dos casos, o prognóstico costuma ser favorável. Se houver baixa carga de doença, a observação clínica pode ser empregada. Entretanto, quando há doença volumosa e sintomática, o tratamento está indicado. Não há, todavia, consenso estabelecido acerca da melhor estratégia a ser aplicada. Corticoterapia, sirolimus, quimioterapia (geralmente com esquemas contendo metotrexato), imunomoduladores e terapias-alvo (como cobimetinib, um inibidor de MEK) são descritos na literatura como passíveis de uso. Tratamento cirúrgico geralmente é limitado às biópsias diagnósticas quando a doença é localizada. A radioterapia pode ser válida nos casos com síndromes compressivas, como na obstrução de vias aéreas, por exemplo. No caso relatado em questão, observamos a manifestação extranodal da doença, que, na paciente, mostrou-se por meio de alterações oculares, encefálicas, medulares (espinal) e nos seios da face, ressaltando a importância de reconhecer manifestações menos comuns da patologia. **Conclusão:** A doença de Rosai-Dorfman descrita neste relato manifestou-se por meio de sinais e sintomas menos habituais e frequentes, reforçando a importância de reconhecer os diversos espectros clínicos dessa doença, que, apesar de estar relativamente bem descrita do ponto de vista fisiopatológico e clínico, ainda não possui diretrizes terapêuticas bem definidas, havendo diversas opções que devem ser empregadas de maneira personalizada, levando em conta os detalhes de cada paciente, o que torna o seu manejo um desafio.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.821>

DISCERATOSE CONGÊNITA EM GÊMEAS UNIVITELINAS COM EVOLUÇÃO PARA SÍNDROME DE INSUFICIÊNCIA MEDULAR

AH Schuck^a, CT Burtet^a, GS Schramm^a, MFL Pezzi^a, EW Silva^a, TS Hahn^a, BK Losch^a, LV Calderan^a, LM Lorenzini^a, RD Lorandi^b

^a Universidade de Caxias do Sul (UCS), Caxias do Sul, RS, Brasil

^b Hospital Geral de Caxias do Sul, Caxias do Sul, RS, Brasil

Introdução: A disceratose congênita é uma doença hereditária rara, com poucos casos na literatura. É caracterizada por alterações mucocutâneas clássicas e insuficiência da medula óssea (MO), associada à predisposição ao câncer e anormalidades somáticas não hematológicas, sendo a trombocitopenia e a anemia os primeiros sinais. Sua prevalência é estimada em aproximadamente 1 caso a cada 1 milhão de pessoas na população em geral. **Objetivo:** Relatar um caso de gemelares diagnosticadas com disceratose congênita que evoluíram para síndrome de insuficiência medular. **Relato de caso:** Paciente feminina, 28 anos, previamente hígida. Procurou atendimento médico em 2013 para investigação de dor em região dorsal, associado à dispneia e fadiga aos pequenos esforços, sem outros sintomas. Ao exame físico, identificou-se hematomas difusos, pigmentação reticulada em regiões cervical, torácica e inguinal, além de xerose nas mãos. Laboratoriais evidenciaram quadro de pancitopenia; sorologias negativas; vitamina B12 normal. Observado posteriormente a presença de hiperqueratose em região cervical anterior, sendo levantada a hipótese diagnóstica de disceratose congênita. Assim, realizou-se biópsia de MO evidenciando hipocelularidade (40%) às custas de hipoplasia trilinear, mais evidente nas séries eritroide e megacariocítica, com ausência de fibrose ou neoplasias. Após diversas internações por quadro de trombocitopenia, foi proposto o transplante de MO. Irmã gêmea apresenta o mesmo diagnóstico há 9 anos, com exames laboratoriais mostrando pancitopenia crônica, presença de hematomas difusos e lesões hipocrômicas em tronco. Ambas seguem acompanhamento por síndrome de insuficiência medular em serviço terciário de oncologia com plano de transplante de MO. **Discussão:** A disceratose congênita é uma doença hereditária multissistêmica com manifestações clínicas e genéticas heterogêneas. Seu desenvolvimento ocorre pela disfunção na biologia dos telômeros, levando ao encurtamento precoce dessas estruturas. A síndrome é caracterizada pela tríade de: distrofia ungueal; leucoplasia em mucosa; e achados dermatológicos que incluem um acometimento mucocutâneo de pigmentações reticuladas e pigmentação cutânea anormal, rendilhada. Além disso, é comum o envolvimento da MO, sendo a trombocitopenia a primeira anormalidade hematológica identificada, seguida por uma anemia aplásica que afeta aproximadamente 80% dos pacientes. Alterações genitourinárias, gastrointestinais, neurológicas, esqueléticas, oftálmicas, pulmonares e dentárias podem ser observadas. Esses pacientes são consideravelmente mais sensíveis ao vírus HPV, devendo ser rastreados para neoplasias sólidas, principalmente tumores de cabeça e pescoço, esôfago, anorretal, tumores de pele e ginecológicos. A sobrevida média desses indivíduos é cerca de 49 anos, tendo a insuficiência medular a principal causa de morte. **Conclusão:** Em função de sua raridade, o diagnóstico da disceratose congênita geralmente é tardio e exige uma abordagem multidisciplinar. Até o momento, o único tratamento com potencial curativo é o transplante de MO, aliado a medidas ao suporte transfusional e tratamento de infecções.

SÍNDROME MONOMAC EM PACIENTE COM MUTAÇÃO GATA2 E SÍNDROME DE FALÊNCIA MEDULAR – RELATO DE CASO

TFN Araujo, ML Puls, BA Souza, CFM Ferreira, RS Szor, PHA Moraes, VC Molla, CAR Silva

Serviço de Hematologia e Transplante de Medula Óssea, Hospital DASA Nove de Julho, São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: Descrição de caso de síndrome MonoMAC em paciente com mutação GATA2 e Síndrome de Falência Medular com mutação TP53. **Material e métodos:** Relato de caso descritivo, retrospectivo e observacional realizado a partir de dados obtidos por meio da análise de prontuários eletrônicos de paciente internado em instituição privada de referência em Hematologia no estado de São Paulo. **Resultados:** Paciente sexo feminino, 24 anos, iniciou quadro de febre de origem indeterminada há 60 dias da admissão, com quadro de linfonodomegalia supraclavicular esquerda, lesões cutâneas nodulares em membro superior esquerdo e perda de peso nos últimos três meses. Referia acompanhamento irregular em outro serviço devido a histórico de plaquetopenia aos 19 anos e antecedente familiar de 1 irmão com diagnóstico de mielodisplasia e 1 irmão que foi a óbito aos 19 anos por LMA. Foi investigada com biópsia de medula óssea evidenciando mielodisplasia com celularidade de 40%, sequenciamento de exoma com GATA2 e CHEK2 mutados e DEB test sem alterações. Na admissão no nosso serviço, paciente apresentava hemograma com anemia normocromica e normocítica, linfopenia e monocitopenia, DHL aumentado e sorologias para HIV, HBV, HCV, CVM e EBV negativas. Também realizadas sorologias para doenças fúngicas (Histoplasmoze, Paracoccidioidomicose e Criptococose) com resultado negativo assim como sorologia para Bartonelose. Novo aspirado de medula óssea evidenciou celularidade normal com dismegacariopose e série granulocítica hipogranular. Não foram encontradas populações anômalas na imunofenotipagem de medula óssea e o cariótipo mostrou 47, XX, +8. Realizado FISH para SMD/LMA com trissomia do 8 e NGS com mutação missense em região hotspot de TP53 (VAF 45.4%). Realizada linfadenectomia supraclavicular à esquerda além de biópsia excisional de nódulo de MSE e enviados materiais para análise com crescimento de Mycobacteroides abscessus em cultura. Foi iniciado tratamento para micobacteriose com rifampicina, etambutol, levofloxacino, amicacina e claritromicina. Paciente evoluiu com rash cutâneo difuso e biópsia de pele compatível com Síndrome de DRESS, tratada adequadamente com corticoterapia e retomado tratamento droga-a-droga para avaliar reações adversas. Em última avaliação ambulatorial, paciente sem citopenias e sem indicação de tratamento específico para SMD no momento, em uso antibioticoterapia para tratamento de micobacteriose e aguardando resolução de quadro infeccioso para programar transplante alogênico de medula óssea devido a Síndrome de Falência medular com mutação TP53 que confere alto risco para doença. **Discussão/ Conclusão:** A síndrome de monocitopenia e infecção micobacteriana (MonoMAC) é causada por mutações heterozigóticas em GATA2, e resulta na perda da função de um gene que regula a hematopoiese e é associada a um risco aumentado

de infecções oportunistas e malignidades hematológicas (SMD/LMA familiar). Essa imunodeficiência genética tem múltiplas manifestações, incluindo anemia aplástica, doença micobacteriana, infecções fúngicas, doenças pulmonares, câncer de células escamosas associado ao papilomavírus humano. A mortalidade da síndrome MonoMAC pode chegar a 28%. O transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas tem se mostrado uma estratégia eficaz para reconstituir os compartimentos hematopoiéticos esgotados e reverter o fenótipo clínico observado nos pacientes afetados.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.823>

IMPACTO PROGNÓSTICO DO PADRÃO DE EXPRESSÃO DE EZH2 EM NEOPLASIA MIELODISPLÁSICA

GF Lima, BF Silva, IC Gonçalves, VL Lovatel, TS Fernandez

Laboratório de Citogenética, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: A Neoplasia Mielodisplásica (SMD) compreende a um grupo heterogêneo de doenças clonais das células pluripotentes hematopoiéticas, caracterizada por displasias na medula óssea (MO), citopenias no sangue periférico (SP) e um risco de evolução para leucemia mieloide aguda (LMA). A SMD acomete principalmente pacientes idosos e sua incidência vem aumentando com o envelhecimento da população. A SMD é uma doença de curso clínico heterogêneo e de difícil diagnóstico, tornando a citogenética importante para o diagnóstico e prognóstico dos pacientes. As alterações cromossômicas apresentam cerca de 30-50% nos pacientes com SMD. Recentemente, alterações a nível epigenético estão sendo relacionadas ao desenvolvimento da SMD e sua evolução para LMA. O remodelamento da cromatina é um dos mecanismos epigenéticos realizados por proteínas da família Polycomb (PcG). O gene *Enhancer of Zeste Homologous 2* (EZH2), é uma histona metiltransferase importante para o funcionamento do PcG. O EZH2, apresenta um papel crítico na manutenção da população de células pluripotentes hematopoiéticas e pode ser um potencial biomarcador envolvido na patogênese da SMD. Os mecanismos que levam à transformação leucêmica associados ao padrão de expressão de EZH2 em pacientes adultos com SMD são poucos estudados e possuem resultados controversos. **Objetivo:** O objetivo deste estudo foi analisar o padrão de expressão do gene EZH2 em pacientes adultos com SMD e sua associação com o cariótipo e sua evolução para LMA. **Materiais e métodos:** Esse estudo incluiu 70 amostras de MO de pacientes adultos com SMD e 20 amostras de MO de doadores adultos (controles), entre o período de 2013-2023. As análises citogenéticas foram realizadas em células da MO por bandeamento G e hibridização *in situ* por fluorescência (FISH). O padrão de expressão do gene EZH2 foi realizado por PCR em tempo real. **Resultados:** Cariótipos anormais foram observados em 49% dos casos analisados (34/70). Foi observado uma superexpressão de EZH2 nos pacientes em relação aos controles ($p < 0,0005$). Pacientes com alterações cromossômicas apresentaram um aumento de expressão de EZH2 em relação

aos pacientes que não tiveram alterações ($p < 0,0018$). A evolução da doença foi observada em 44% dos pacientes (31/70) e demonstraram uma superexpressão do EZH2 em relação aos pacientes que não evoluíram ($p < 0,0001$). **Discussão:** O padrão de expressão de EZH2 em SMD é pouco estudado e possuem resultados discrepantes. Logo, um desses estudos mostrou que a superexpressão de EZH2 está relacionada com prognóstico desfavorável. Enquanto o outro, demonstrou que a baixa expressão de EZH2 está associada com alterações no cromossomo 7 e com a progressão da doença. Nossos achados envolvendo a superexpressão de EZH2 em pacientes adultos com SMD associadas com alterações citogenéticas e a evolução leucêmica é uma descoberta incomum na literatura. O EZH2 participa de vários processos biológicos e possuem diferentes modos de ação que precisam ser elucidados. **Conclusão:** Nosso estudo sugere que a superexpressão do EZH2 está associada com a evolução da SMD para LMA, sendo um possível biomarcador de prognóstico.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.824>

DETECÇÃO DA VARIANTE ISODICÊNTRICA DA DELEÇÃO DE 20Q NA NEOPLASIA MIELODISPLÁSICA POR CITOGENÉTICA CLÁSSICA

AL Nunes^a, SPPJ Frade^a, TN Teixeira^a,
LV Ramos^a, IR Borges^a, FK Marques^b,
US Cadar^a

^a Citogenética, Grupo Fleury, Vespasiano, MG, Brasil

^b Pesquisa e Desenvolvimento, Grupo Fleury, Vespasiano, MG, Brasil

A neoplasia mielodisplásica (SMD) representa um grupo heterogêneo de doenças que acomete preferencialmente indivíduos idosos e possui uma ampla variação de manifestações clínicas e patológicas que têm em comum uma alteração clonal nas células progenitoras hematopoiéticas. Clinicamente, caracterizam-se por citopenia de uma ou mais linhagens hematopoiéticas. O estudo das alterações cromossômicas auxilia no diagnóstico, prognóstico e no direcionamento terapêutico. A deleção no braço longo do cromossomo 20, del(20q), é uma anormalidade cromossômica recorrente em SMD. Entretanto, o isocromossomo do braço longo deste, com perda de material intersticial, ider(20q), é uma rara anormalidade, sendo considerada uma variante desta deleção. Esta pode ocorrer também em Leucemia Mieloide Aguda. Este relato trata de três pacientes, diagnosticados entre 2022 e 2023, que apresentaram as alterações citogenéticas citadas anteriormente. Para a pesquisa de células neoplásicas utilizamos amostras de medula óssea. O primeiro, sexo masculino, 83 anos, com bicitopenia a esclarecer e hipótese diagnóstica de SMD. O exame de imunofenotipagem por citometria de fluxo não evidenciou população celular fenotipicamente anômala. O mielograma se mostrou hiper celular com alterações nas séries eritrócítica e granulocítica. O cariótipo apresentou a seguinte alteração: 46,XY,? ider(20)(q10)del(20)(q11.2)[20]. O segundo paciente, sexo feminino,

81 anos, com dados clínicos não informados. A imunofenotipagem por citometria de fluxo e o mielograma foram prejudicados devido à provável hemodiluição e hipocelularidade da amostra. O cariótipo apresentou as seguintes alterações: 46,XX,? ider(20)(q10)del(20)(q11.2)[19]/46,XX,del(5)(q? 22),? t(12;14)(q13;q32)[1]. O terceiro paciente, sexo masculino, 79 anos, tinha como hipótese diagnóstica SMD. A imunofenotipagem por citometria de fluxo foi inconclusiva diante das características da amostra (hipocelularidade e baixa viabilidade celular). O mielograma mostrou discreta hiperplasia medular, apresentando alterações dismórficas em todas as séries. Foi encontrado o seguinte cariótipo: 46,XY,del(20)(q13.1)[9]/46,XY,-20,+mar[5]/46,XY[6]. Os resultados indicam que através da citogenética convencional é possível identificar a presença do ider(20q). Entretanto, a depender da resolução cromossômica e expertise do analista, este pode ser interpretado como um pequeno marcador cromossômico metacêntrico, aparentemente associado à monossomia do cromossomo 20, 45,XY,-20,+mar, como relatado no terceiro paciente, corroborando os achados na literatura. Sugere-se que a perda de genes contidos no braço curto deste cromossomo, del(20p), poderia explicar a agressividade de ider(20q) em comparação com del(20q). Entretanto, o prognóstico de pacientes com SMD com ider(20q) permanece controverso, devido ao pequeno número de casos relatados. Apesar da reduzida casuística no presente resumo, estes relatos ilustram a contribuição da análise do cariótipo para a investigação de alterações cromossômicas e esclarecimento diagnóstico da SMD.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.825>

BEYOND OF MORPHOLOGY DIAGNOSIS: A CASE REPORT OF PYODERMA GANGRENOSE AS THE FIRST MANIFESTATION OF MYELODYSPLASTIC NEOPLASIA

NFAM Mendonça ^{a,b,c}, JVC Goes ^d,
FJAB Ribeiro ^{a,b,c}, MA Viana ^{a,b,c}, AA Vieira ^{a,b,c},
RDB Dias ^{a,b,c}, RFP Filho ^{a,b}, NG Oliveira ^{a,b,c},
RTG Oliveira ^{a,b,c}, DP Borges ^{a,b,c}, HLR Junior ^{a,b,d},
SMM Magalhães ^{a,b,c,e}, RF Pinheiro ^{a,b,c,e}

^a Cancer Cytogenomic Laboratory, Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Brazil

^b Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos (NPDM), Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Brazil

^c Post-Graduate Program in Medical Science, Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Brazil

^d Post-Graduate Program in Pathology, Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Brazil

^e Clinical Medicine Department, Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Brazil

Introduction: Pyoderma gangrenosum can be the first cutaneous manifestation of paraneoplastic syndromes. Among the associated diseases include hematological malignancies.

These disorders may have atypical clinical characteristics, with the association of Myelodysplastic Neoplasm (MDS) with the bullous form being the most described and its appearance associated with poor prognosis. **Objective:** To report a case of skin lesion as a first manifestation of MDS. **Case report:** A 68-year-old woman started with fatigue and pain in the legs, evolving with the appearance of plaques with haemorrhagic blisters in the left calf and the presence of cytopenia was identified in laboratory tests (Haemoglobin 6.7 g/dL, leukocytes 2.300/mm³, and neutrophils 552/mm³, and platelets 95.000/mm³). Patient sought medical assistance and started a clinical investigation. During follow-up serologies were performed with all negative results. Myelogram was performed and immunophenotyping showed the presence of 18.7% of myeloid lineage blasts with aberrant CD7 marking. The patient was diagnosed with MDS, the treatment with dapsone was started, but the patient died a few months after diagnosis. **Discussion:** The diagnosis of pyoderma gangrenosum is one of exclusion and other causes of ulcer disease should be investigated. Myelodysplastic Neoplasm should always be considered in patients with pyoderma gangrenosum accompanied by some mono, bi or pancytopenia and may appear at the same time with the hematological disease or, in its evolution, as a marker of malignant transformation. **Conclusion:** Myelodysplastic neoplasm should always be considered in patients with pyoderma gangrenosum accompanied by some cytopenia.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.826>

TRISOMY 8 IN HIGH RISK MDS PATIENT

AC Chaves ^a, TMCE Silva ^a, RDB Dias ^{a,b},
JVC Goes ^{a,c}, RF Pinheiro ^{a,b,c,d},
SMM Magalhães ^{a,b,d}

^a Cancer Cytogenomic Laboratory (LCC),
Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza,
Brazil

^b Pos-Graduate Program in Medical Sciences,
Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza,
Brazil

^c Pos-Graduate Program in Pathology, Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Brazil

^d Department of Clinical Medicine, Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Brazil

Introduction: Myelodysplastic neoplasms (MDS) are a diverse group of clonal diseases affecting hematopoietic stem cells (HSCs). They are characterized by ineffective hematopoiesis, cytopenias, dysplasias, and the potential to progress to acute myeloid leukemia. Diagnosis of MDS involves assessing clinical, morphological, and genetic factors. Cytogenetic analysis plays a crucial role in identifying clonality in suspected MDS patients. Approximately 50-60% of patients exhibit cytogenetic abnormalities, with the most common anomalies being del(5q), monosomy or deletion of 7q, trisomy 8, and del(20q). **Objective:** To show clinical manifestations of a MDS

patient with high risk IPSS-R and trisomy 8, mutation of different prognosis. **Case report:** 60-year-old female, reporting no toxic exposure, no elitism or smoking, monitored on the hematology clinic was diagnosed with MDS-IB1 (MDS with increased blasts 1) at the age of 59. The patient has pre-existing conditions including systemic arterial hypertension (SAH) and type 2 diabetes mellitus (DM II) which are treated with losartan, metformin, ferrous sulfate and folic acid. Presents with pancytopenia, including macrocytic anemia (hemoglobin of 6,9 g/dL and VCM of 127 fL), low white cells count (Neutrophils of 1769/mm³), and thrombocytopenia (96,7 x 10³/mm³). Bone marrow examination revealed mild hypocellularity as well as dyserythropoiesis, dysgranulopoiesis and 5% blasts. In March 2022, a karyotype examination showed, out of the 26 analyzed metaphases, trisomy 8 in 10 metaphases and trisomy 20 in 10 other metaphases. In February 2023, a follow-up karyotype scan revealed trisomy 8 in 11 out of the 21 metaphases analyzed. Based on risk stratification of IPSS-R and according to the results of hemogram (Low Hemoglobin: 1.5 points, low Absolute Neutrophil Count: 0.5 point, Low Platelets: 0 point) myelogram (percentage of blasts in bone marrow: 2 points), and karyotype (Cytogenetics with intermediate risk: 2 points), the patient obtained a score of 6, classifying her as high risk of evolution to Acute Myeloid Leukemia. Initially, the patient was treated with Erythropoietin (EPREX), but there was no significant improvement in her clinical condition. **Discussion and conclusion:** This study highlights the presence of high-risk MDS, characterized by the recurrent occurrence of trisomy 8, a mutation that presents a range of different prognosis. It emphasizes the importance of a comprehensive karyotype evaluation and appropriate risk stratification, enabling informed decision-making regarding the patient's treatment. The study of this mutation has shown an improved response to immunosuppressive therapies, indicating a strong presence of an immunological mechanism for bone marrow failure. However, further studies are necessary to determine the optimal therapeutic approach and ensure careful monitoring of this patient's condition.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.827>

SCREENING OF ONCOGENIC VARIANTS IN DNA POLYMERASES WITH TRANSLATION SYNTHESIS ACTIVITY IN MYELODYSPLASTIC NEOPLASM

RTG Oliveira, ME Escócia, LR Sampaio, DP Borges, JVC Goes, MA Viana, RDB Dias, NFAM Mendonça, SMM Magalhães, RF Pinheiro

Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Brazil

Introduction: Myelodysplastic Neoplasm (MDS) is characterized by cytogenetic alterations in 40-60% of cases and 94% have at least one oncogenic mutation. Tolerance to non-repairable DNA damage is performed by translesion synthesis DNA polymerases (TLS), which bypass or correct the lesions in

a relatively error-prone way, which can generate point mutations. TLS polymerases are likely key contributors to mutagenic signatures and their study is important in oncological diseases. **Aims:** This study aimed to perform a genetic screening to identify, characterize and classify genetic variants in DNA polymerases with TLS activity (REV3L, POLQ, REV1, POLI, POLH, POLK, POLL, and POLN) in MDS. **Materials and methods:** Bone marrow samples from 30 patients (17 MDS with excess blasts - MDS-EB1 and 2, and 13 MDS with ring sideroblasts - MDS-RS-SLD/MDS-RS-MLD, according to the 2016 WHO Classification) were sequenced by NGS-Targeted Sequencing-Illumina. Variants pathogenicity analysis was performed by five *in silico* pathogenicity prediction tools (Ensembl VEP, Mutation Taster, Sift, Mutpred, and Proven). For the oncogenicity analysis of these variants, standards for the classification of oncogenicity of somatic variants (SOP), recommended by the Clinical Genome Resource (ClinGen), Cancer Genomics Consortium (CGC), and Variant Interpretation for Cancer Consortium (VICC) was performed. This study selected loss-of-function (LoF-frameshift, inframe, stop gained, stop loss, splice donor, and splice acceptor) variants for oncogenicity classification. **Results:** Targeted sequencing of the POLQ gene detected 194 variants (85 missenses, 38 synonymous, and 17 LoF), 10 were classified as VUS and 1 as Probably Benign, according to SOP. For the REV3L, 284 variants were identified (85 missenses, 38 synonymous, and 17 LoF), 18 were classified as Potentially Oncogenic, 7 as VUS, and 3 as Benign, according to SOP. For the POLI, 58 variants were identified (22 missenses, 7 synonymous, and LoF), 3 were classified as Potentially Oncogenic, 1 as VUS, and 2 as Benign or Probably Benign, according to SOP. For the REV1, 108 variants were identified (39 missenses, 12 synonymous, and 8 LoF); 2 were classified as Potentially Oncogenic and 4 as VUS, according to SOP. For the POLH, 22 variants were identified (18 missenses and 4 synonymous). **Discussion and conclusion:** Altered levels or polymorphism and mutations in TLS polymerases are associated with cancer progression. We identify that patients classified as MDS-EB had a higher incidence of LoF variants in the POLQ and REV3L genes, compared to patients of the MDS-RS subtype, representing a loss of the translesion synthesis mechanism in high-risk patients. Patients of the MDS-RS subtype with normal karyotype had less frequency of LoF variants and higher frequency of missense variants in REV1 and POLI genes, as well as high rates of non-LoF variants, which may represent a biomarker of genomic instability in MDS. A patient with a complex karyotype presented an accumulation of LoF mutations in POLQ and REV3L genes, which suggests that the higher genetic instability observed in patients with multiple chromosomal alterations may be present due to the absence of the TLS mechanism. The increased loss of function and oncogenic variants in REV3L and POLQ genes could contribute to genome instability during MDS progression to acute leukemia and reinforce the impact of genetic mutations on the pathophysiological process of MDS, mainly affecting genes not included in current prognostic risk scores.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.828>

HYPERMETHYLATION OF DNA REPAIR GENES IS LINKED TO PROGNOSIS OF MYELOYDYSPLASTIC NEOPLASM

MA Viana, RTG Oliveira, MB Costa, CS Monte, DP Borges, RFP Filho, FJAB Ribeiro, HLR Junior, SMM Magalhães, RF Pinheiro

Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Brazil

Introduction: Myelodysplastic Neoplasm (MDS) is an age-associated neoplasia characterized by frequent epigenetic abnormalities. Hypermethylation of gene promoter sites is common in MDS and increases in advanced stages of the disease, which may be related to a more rapid progression to Acute Myeloid Leukemia (AML). **Aims:** We aimed to evaluate the methylation profile of XPA, XPC, XPG, CSA, CSB, ATM, BRCA1, BRCA2, LIG4, and RAD51 genes in MDS bone marrow cells among different stages of the disease (early and advanced stages) and during the progression to AML. **Materials and Methods:** We used pyrosequencing, a sequencing-by-synthesis that can quantitatively measure DNA methylation levels at single CpG sites, to evaluate the methylation status of promoter sites of single and double-strand breaks DNA repair genes in 56 patients diagnosed with MDS. **Results:** Regarding the MDS subtypes, early MDS subtypes presented increased methylation of XPA (median 9.25 versus median 7.25; $p < 0.0001$) compared to advanced MDS. We observed increased methylation of ATM in patients who progressed to AML (median 4.97 versus median 2.45; $p = 0.016$). Regarding the other single and double-strand breaks DNA repair genes (XPC, XPG, CSA, CSB, BRCA1, BRCA2, LIG4, and RAD51), we found no significant difference in DNA methylation status. **Discussion:** MDS is a disorder commonly characterized by genomic instability with mutations in up to 94% of patients and chromosomal abnormalities in up to 50%. The DNA repair system is fundamental to protect against genomic instability which may lead to translocations, deletions, and monosomies. As hypermethylation of CPG islands has been associated with gene silencing, the higher methylation of XPA in early MDS patients may suggest an increase in genomic instability for these patients. XPA misfunction leads to the lack of single lesion repair, predisposing to double-strand breaks and possibly to chromosomal abnormalities. We intend to evaluate the methylation status of XPA for the same patients prospectively, trying to define its actual relation to MDS prognosis. The ATM is one of the DNA repair genes frequently hypermethylated in its promoter region in various cancers, and has a central role signaling and recruiting BRCA1, BRCA2, and RAD51. ATM encodes a protein kinase mainly distributed in the nucleus of proliferating cells, regulating multiple cell cycle checkpoints by phosphorylating different targets at different cell cycle phases and also regulating apoptosis and oxidative stress besides DNA double-strand breaks. Patients with MDS who evolved into AML showed higher methylation of ATM than patients who did not progress to AML. Of utmost importance, three cases (3/5) were predominantly low-risk patients, and AML transformation was not expected. **Conclusion:** Our study is the first to demonstrate the site promoter hypermethylation of XPA and ATM genes in

Myelodysplastic Neoplasm, linking both genes to the pathogenesis and prognosis of MDS.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.829>

SÍNDROME MIELODISPLÁSICA EM PACIENTE JOVEM: UM CASO DE NEOPLASIA MIELOIDE HEREDITÁRIA

MMN Goulart^a, ML Teles^a, JM Nascimento^a, ATB Neri^b, GB Barra^b, LFMF Freitas^a, ABS Caio^a, RS Vasconcelos^a

^a Hospital de Base do Distrito Federal (HDBF), Brasília, DF, Brasil

^b Sabin Medicina Diagnóstica, Brasília, DF, Brasil

Introdução/Objetivos: Discutir caso de paciente jovem com Síndrome Mielodisplásica (SMD), inicialmente classificada como baixo risco, porém reclassificada como Leucemia Mieloide Aguda (LMA) com predisposição germinativa após a identificação de mutações de caráter somático e germinativo. **Material e métodos:** Revisão de prontuário médico e análise bibliográfica. **Resultados:** Mulher de 25 anos buscou avaliação por sintomas constitucionais e pancitopenia. Excluídas infecções virais, doenças autoimunes e neoplasias. Apresentava deficiência de vitamina B12 (143 pg/mL), corrigida, sem melhora do quadro. Avaliação medular com hiperplasia eritroide, hiperplasia eritroide, displasia de séries eritrocítica e granulocítica, 1% de blastos, cariótipo normal; pequeno clone HPN associado. Estabelecido diagnóstico de Síndrome Mielodisplásica com baixa contagem de blastos, R-IPSS baixo risco. Evoluiu com piora progressiva das citopenias e alta demanda transfusional, iniciada busca de doador para TCTH alogênico, identificado irmão full-match. Após 7 meses de acompanhamento, foi realizada nova avaliação medular e pesquisa de mutações somáticas por NGS, identificadas hiperplasia acentuada e displasia eritroide (91,4% das células, sendo 22,8% proeritroblastos); 3,4% de blastos, cariótipo normal e presença de mutações RUNX1 (VAF 15,7%), ASXL1 (VAF 49,6%), PHF6 (VAF 13,4%), BCOR (VAF 13,9%) e TET2 (VAF 8,6%). Definido diagnóstico de LMA relacionada à Mielodisplasia. Considerando a idade da paciente e mutações identificadas, aventouse a possibilidade de neoplasia mieloide associada à predisposição germinativa, confirmada pela identificação de mutação em homozigose no gene MBD4, em painel mutacional germinativo. Paciente evoluiu com rápida deterioração clínica e neutropenia muito severa, evoluindo a óbito por sepse de foco abdominal. **Discussão:** A SMD caracteriza-se por citopenias associadas à hematopoese clonal e evolução para leucemia aguda, cujo diagnóstico é corroborado por alterações citogenéticas e moleculares características. É uma condição rara em indivíduos abaixo de 50 anos, cenário em que deve ser considerada a possibilidade de síndromes hereditárias de predisposição a neoplasias mieloides. A variante patogênica em homozigose no gene MBD4 é rara e está relacionada a uma síndrome de predisposição hereditária a tumores, caracterizada por ocorrência de SMD, LMA, melanoma uveal e polipose colorretal em adultos jovens. A pesquisa da variante MBD4 em familiares pode auxiliar a definir o risco de

recorrência familiar, e além disso, permitir o acompanhamento clínico dos indivíduos potencialmente afetados. **Conclusão:** A avaliação genética é uma importante ferramenta diagnóstica e prognóstica nos quadros de citopenias, permitindo a correta classificação e estratificação de risco do paciente e a otimização de recursos terapêuticos. A atenção à história familiar e a suspeição diagnóstica diante de apresentações atípicas são etapas fundamentais para a identificação de uma neoplasia mielóide associada à predisposição germinativa, o que impacta diretamente na seleção de doadores para transplante de medula óssea e no acompanhamento dos pacientes e dos familiares.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.830>

OPÇÕES TERAPÊUTICAS NA HISTIOCIULOSE DE CÉLULAS DE LANGERHANS: DOIS RELATOS DE CASO

ICR Lima^a, CSSD Paiva^a, JVT Freitas^a, JMGG Oliveira^a, LCA Mafra^a, JHFDJ Júnior^a, MD Leão^b

^a Universidade Potiguar (UnP), Natal, RN, Brasil

^b Hospital do Coração de Natal, Natal, RN, Brasil

Introdução: A Histiocitose das Células de Langerhans (HCL) é uma doença rara neoplásica, com proliferação e infiltração de clones derivados das células dendríticas mielóides. O quadro clínico varia conforme envolvimento de sítio único ou multi-sistêmico, com lesões osteolíticas, anemia e erupções cutâneas. É uma condição com potencial prognóstico desfavorável e alta chance de recidivas. Mediante história clínica e achados compatíveis à biópsia, com coloração imunohistoquímica específica para CD1a e langerina, é possível diagnosticá-la. A escolha terapêutica depende da localização e extensão do acometimento, sendo possível conduta expectante, excisão cirúrgica, corticoterapia, quimioterapia, transplante de medula óssea e inibidores da via da proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK). **Relato de caso:** Homem, 26 anos, portador de artrite reumatoide, foi diagnosticado com HCL de sítio primário ósseo, estágio clínico IV, em conduto auditivo, com imunohistoquímica positiva para CD1a, CD207 e S100. A suspeita clínica foi decorrente da presença de lesões ovaladas avermelhadas contínuas e não dolorosas em palato duro. Dois esquemas de quimioterapia com Vimblastina por 24 meses foram realizados, alcançando a remissão da doença por 2 anos, contudo, apresentou recidiva intermitente das lesões. Para acompanhamento sistêmico da doença, uma Ressonância Magnética De Encéfalo foi realizada 12 anos após, no qual evidenciou implante secundário do tumor em conduto auditivo externo direito. Iniciou-se um novo protocolo com MACOP-B (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, metotrexato, bleomicina e prednisona) com duração prevista de 24 meses (em andamento). Clinicamente, paciente mantém lesões palatina intermitentes associadas à perda dentária espontânea. Em paralelo, paciente feminina, 43 anos, previamente hígida, diagnosticada para mesma condição, de sítio primário Sistema Nervoso Central, de estágio clínico IIIa, com imunohistoquímica positiva para CD11a,

CD68 e S100. Apresentava-se inicialmente com cefaleia contínua, de irradiação para região ocular, possuindo atraso no diagnóstico de 7 anos. O tratamento inicial foi realizado com Prednisona e Vimblastina, ao longo de 12 anos, nos quais evidenciou-se múltiplas recidivas por lesões líticas em calota craniana, sendo necessária cranioplastias concomitantemente à medicação. Atualmente, está em uso de quimioterapia baseada em MACOP-B com duração de 24 meses, evoluindo clinicamente favorável e sem novas recidivas. **Discussão:** Nesse sentido, os pacientes inicialmente fizeram uso da Vimblastina, a qual apresenta resposta terapêutica menor que 20% e maior toxicidade quando comparada às demais drogas disponíveis. Além disso, o MACOP-B foi revelado em um estudo possuindo uma resposta completa de cinco em sete pacientes, como também está sendo investigado nos casos descritos. Ademais, ambos os pacientes podem ser submetidos ao uso dos Inibidores de BRAF, os quais atualmente são medicações de primeira escolha ou transplantes alogênicos de células hematopoiéticas, esses eficazes na prevenção de recidiva entre pacientes em remissão completa. **Conclusão:** Os casos clínicos descritos refletem que o tratamento padrão-ouro com Vimblastina não obtiveram boa resposta terapêutica. Porém, no momento, o uso de MACOP-B demonstrou estabilidade da doença. Para um melhor desfecho, sugere-se, além do diagnóstico precoce, que sejam utilizadas outras opções terapêuticas disponíveis, otimizadas, visando redução das recidivas.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.831>

USO DE LUSPATERCEPTO EM NEOPLASIA MIELODISPLÁSICA COM SIDEROBLASTOS EM ANEL

MSP Pedrosa^a, AGED Santos^b, JC Amarante^c, FL Sousa^c, TMB Silveira^c

^a Universidade Nilton Lins (UNL), Manaus, AM, Brasil

^b Universidade de Mogi das Cruzes (UMC), Mogi das Cruzes, SP, Brasil

^c AC Camargo Câncer Center, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: As neoplasias mielodisplásicas/SMD é um grupo de neoplasias hematológicas caracterizadas por um distúrbio clonal de células-tronco hematopoiéticas que pode acarretar displasia e hematopoiese ineficaz na medula óssea (MO). Pode ocorrer devido a diversos mecanismos, como a exposição a produtos químicos e a agentes quimioterápicos ou pode ser idiopática, mais comum na população idosa. **Objetivo:** O objetivo deste trabalho é relatar o caso de uma paciente com diagnóstico de SMD/NMP com mutação genética de alto risco em uso de Luspatercepto por anemia refratária com sideroblastos em anel. **Relato de caso:** Paciente do sexo feminino, 67 anos, em 2016 evidenciado em exames anemia macrocítica com hipótese inicial de anemia megaloblástica. Realizada reposição de vitamina B12, sem melhora satisfatória da anemia. Prosseguido com avaliação medular com mielograma, evidenciando MO hiperclonal sem evidências de alterações citomorfológicas atípicas com 15% de

sideroblastos em anel, cariótipo 46 XX e biópsia de MO demonstrando megacariócitos atípicos (30%) e diseritropoese discreta, além de 2% de células CD34, corroborando para o diagnóstico de SMD. Realizado seguimento, porém cursou com necessidade de tratamento com eritropoetina devido à anemia. Evoluiu com plaquetose, refratariedade à terapia e passou a apresentar blastos (1%) em sangue periférico, sendo realizado novo estudo medular devido a hipótese de evolução clonal da SMD. Nesse momento, MO hiperclular com diseritropoese e dismegacariopose com 64% de sideroblastos em anel e 2,8% de blastos, cariótipo t(3;12)(q26;p13). O painel mieloide NGS identificou variante patogênica do gene SF3B1, fusão envolvendo os genes ETV6-MECOM e uma variante no gene GATA2, sendo classificada com IPSS risco intermediário 1. Dado o quadro, foi iniciado Luspatercepte em 2022 na tentativa de manutenção do alvo de hemoglobina com diminuição da necessidade transfusional. Mantinha plaquetose, com aumento dos níveis plaquetários após introdução da medicação, sendo tentado controle plaquetário com uso de Hidroxiureia sem êxito e, posteriormente, com Anagrelide apresentando flutuações dos níveis plaquetários. **Discussão:** Mutações no gene SF3B1 podem ser observadas em 20% a 30% das SMD e em mais de 80% daquelas com sideroblastos em anel, sendo associada a melhor sobrevida global e menor risco de evolução para leucemia mieloide aguda, enquanto a t(3;12), cuja incidência é rara nas SMDs, é um driver que pode ser um evento iniciador ou ocorrer como um evento secundário na progressão da doença e está associado a uma resistência à quimioterapia convencional e conferindo pior prognóstico, com maior risco de refratariedade ou recaída. A literatura demonstra uma sobrevida mediana de 6,3 meses (intervalo 0,1–17,3 meses) após a detecção de t(3;12)(q26.2;p13). A superexpressão inapropriada de MECOM, que ocorre via t(3;12)(q26.2;p13), resulta em pior prognóstico por promover maior capacidade proliferativa. **Conclusão:** Evidencia-se a relevância da realização do teste de perfil genético tumoral para auxílio na avaliação prognóstica e na tomada de decisões terapêuticas. A análise conjunta dos dados clínicos e dos exames torna-se fundamental para a estratificação de risco do paciente.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.832>

HEMOSTASIA

COVID-19 - HEMOSTASIA

HIPOFIBRINÓLISE PERSISTENTE NA COVID-19 GRAVE ASSOCIADA AO AUMENTO DA ATIVIDADE DOS INIBIDORES DA FIBRINÓLISE

BG Barion^a, E Okazaki^b, TRF Rocha^b, Y Ho^b,
C Rothschild^b, B Stefanello^b, P Villaça^b,
V Rocha^b, FA Orsi^b

^a Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP, Brasil

^b Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A coagulopatia associada à COVID-19 é caracterizada por hipercoagulabilidade e risco aumentado de trombose. Entretanto, o tempo para o início e persistência dessa coagulopatia não são bem caracterizados e podem ser avaliados via testes globais da coagulação. **Objetivo:** Avaliar as alterações globais da coagulação e a fibrinólise durante o primeiro mês após o início dos sintomas da COVID-19, e também determinar se estes parâmetros estão associados à gravidade em diferentes momentos da evolução clínica da doença. **Método:** Amostras de sangue foram coletadas em cinco ocasiões diferenciadas pelos dias de sintomas: 6º ao 10º dia, 11º ao 15º dia, 16º ao 20º dia, 21º ao 25º dia e 26º ao 30º dia. Foram avaliadas as atividades do fibrinogênio (ensaio de Clauss), do plasminogênio, do PAI-1, da alfa 2-antiplasmina e os seguintes parâmetros do ROTEM: clotting time (CT, s), clot formation time (CFT, s), maximum clot firmness (MCF, mm), clot firmness at 20 min (A20, mm), α -angle (°) e maximum lysis (ML, %). Foram utilizados testes estatísticos de ANOVA com medidas repetidas, Mann-Whitney e Kruskal-Wallis. **Resultados:** Dentre os 85 pacientes incluídos, 70 (71%) tinham COVID-19 leve (pacientes ambulatoriais), sendo a maioria mulheres (n = 39, 65%) com uma mediana de idade de 35 anos (IQR 29-43). Vinte e cinco pacientes (29%) tinham doença grave e foram hospitalizados na UTI, sendo maioria homens (n = 22, 88%) com uma mediana de idade de 62 anos (IQR 50-72). Vinte indivíduos não infectados foram usados como controles. No início da infecção, não foi detectada nenhuma coagulopatia nos pacientes leves. Entretanto, a partir da segunda semana de doença, observamos uma tendência à hipercoagulabilidade, com aumento dos valores de MCF e A20 e diminuição de CT e CFT entre os dias 11 e 20 de sintomas. Não houve sinais de alteração da fibrinólise neste grupo. No grupo grave, observamos um quadro de hipercoagulabilidade desde a primeira semana de sintomas, com diminuição de CT e CFT e aumento de ângulo- α , MCF, A20 e fibrinogênio. Esse quadro foi persistente por 3 semanas, com tendência a reversão a partir do dia 26 do início dos sintomas nos pacientes que se mantiveram internados. Somado a hipercoagulabilidade, detectamos sinais de hipofibrinólise, com diminuição da porcentagem de lise (ML) no ROTEM. Associados a hipofibrinólise, observamos aumento dos níveis de PAI-1, alfa 2-antiplasmina e da relação entre alfa 2-antiplasmina e plasminogênio. Essas alterações se mantiveram durante todo o seguimento dos pacientes graves, por até 30 dias após o início dos sintomas. **Discussão/Conclusão:** A hipercoagulabilidade está presente nos primeiros dias de COVID-19 grave e após a segunda semana em COVID-19 leve, tendendo a normalizar ao final do primeiro mês de infecção nos pacientes que permaneciam hospitalizados. A tendência de reversão da hipercoagulabilidade observada nos casos graves pode ser justificada pela ocorrência de coagulação intravascular disseminada observada em estágios avançados de sepse. Além disso, há hipofibrinólise em pacientes com COVID-19 grave, associada ao aumento dos níveis de inibidores fisiológicos da fibrinólise. O estado de hipofibrinólise persiste por pelo menos 30 dias após o início da infecção e pode estar relacionado aos sintomas de COVID longa.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.833>

AVALIAÇÃO DA ATIVAÇÃO DO SISTEMA COMPLEMENTO NA COVID-19 COM D-DÍMERO SUPERIOR A 3.000 NG/ML FEU

DGM Catarino ^a, JO Bordin ^{a,b}, FR Moreira ^b

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

^b Hospital Alemão Oswaldo Cruz, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: Na COVID-19 o D-dímero aumentado é um marcador de gravidade e foi observado que o sistema complemento está ativado em alguns pacientes com pior evolução clínica. Ambos os sistemas compartilham proteases ativas com possibilidade de sobreposição entre os mesmos. **Objetivo:** Avaliar a via do complemento em pacientes com COVID-19 e D-dímero aumentado. **Método:** Entre 12/02 a 02/06/2021 foi realizado, em pacientes internados com COVID-19 confirmado e D-dímero maior 3.000 ng/mL FEU, após assinatura do TCLE, coleta sanguínea única para dosagem sérica para dosagem de D-dímero, ativação da via clássica (CH50), ativação da via alternativa (AH50), componentes C2, C3, C4 C5, fator H (fH) do complemento; trombotomodulina (TM), além de Interleucina 6 (IL-6); fibrinogênio; haptoglobina; ferritina e coombs direto **Resultados:** Cinquenta pacientes foram incluídos no estudo; idade mediana (Q1, Q3) 62 anos (53,8, 68,0); 72% sexo masculino; 52% hipertensos; 46% obesos; 34% diabéticos; 26% doença cardíaca; 10% asmáticos e 6% diagnóstico prévio de neoplasia. A mediana entre o início dos sintomas da COVID-19 e a coleta de sangue foi de 15 dias (13,0, 19,0); No momento da coleta, 94% estavam internados na UTI, 64% em ventilação mecânica invasiva (VM); 72% em uso de antimicrobianos; 100% em uso de corticoide; 98% anticoagulados; 37% em uso de droga vasoativa e 6% em diálise. Em relação ao resultado laboratoriais, 89% apresentavam aumento da dosagem de IL-6; 77% de fibrinogênio; 59% de haptoglobina; 85% de ferritina e 100% coombs direto negativo. Na internação hospitalar, 42% tiveram confirmação diagnóstica de TVP/TEP por meio de exames de imagem. Em relação ao desfecho vital, 28% foram a óbito sendo que, no momento da coleta, 100% desses pacientes apresentavam haptoglobina aumentada ($p = 0.0082$), 67% fibrinogênio normal ($p = 0.0093$) e 93% linfopenia ($p = 0.0211$). Dosagem de CT e/ou AH50 alterada (fora do valor de referência (VR) do teste) foi observada em 44% dos pacientes da amostra que foi dividida em três grupos de acordo com a dosagem de CH50 e AH50 com resultado normal (dentro do VR do teste) ou alterado: G1: CH50 e AH50 normais; G2: CH50 alterado e AH50 normal e G3- AH alterado e CH50 normal ou alterado. Foi observado entre os 3 grupos independentes diferença estatisticamente significativa na mediana das dosagens de CH50 ($p < 0.001$), AH50 ($p < 0.001$) e C3 ($p = 0,023$). Em comparações múltiplas de proporções 2 a 2 grupos houve diferença significativa em relação a mediana das dosagens de CT entre os grupos 1vs 2 ($p < .001$), 1vs 3 ($p = 0,005$) e 2vs 3 ($p = 0,002$); de AH50 nos grupos 1vs3 ($p < .001$), 2vs 3 ($p < .001$); e de C3: 2vs 3 ($p = 0,038$). **Discussão:** Dessa forma, no G3 foi observado maior ativação da AH50 e tendência na redução do nível de C3. Os dados demonstram que i) pacientes com maior ativação da AH50 (G3) precisaram de maior suporte respiratório (91%) quando comparado aos do

G1 (46%) e G2 (77%), $p = 0.0109$; ii) Pacientes com níveis mais elevados de TM e fH (G2) apresentaram menor mortalidade (11%) quando comparado aos pacientes dos G1 (32%) e G3 (25%). **Conclusão:** A mortalidade foi consideravelmente mais alta que a registrada na instituição em pacientes COVID-19 confirmado no mesmo período, corroborando com os critérios de gravidade da amostra. Outros estudos precisam ser realizados para melhor entendimento da interação da via da coagulação e do complemento na COVID-19. Os achados do estudo podem ser úteis para guiar o uso de medicações no tratamento desses pacientes.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.834>

MODULATION OF NEUTROPHIL EXTRACELLULAR TRAPS (NETS) RELEASE BY CYCLIC NUCLEOTIDES STIMULATORS

J Oliveira ^a, L Silva ^a, G Damiani ^b, G Leonardi ^a,
C Vaz ^a, B Cardoso ^a, B Mazetto ^a, F Monica ^a,
E Paula ^a, F Orsi ^a

^a Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, Brazil

^b Instituto Federal de São Paulo (IFSP), São Paulo, Brazil

Introduction: The release of neutrophil extracellular traps (NETs) is a key factor contributing to the severity of acute respiratory distress syndromes (ARDS). Identifying potential new pathways that can be targeted to modulate this pathological process will offer insights and open up new treatment possibilities for managing this condition. **Aim:** To evaluate if cyclic nucleotides stimulators are capable of modulating NETs release in vitro. **Methods:** We stimulated healthy neutrophils with phorbol myristate acetate (PMA) or serum from severe COVID-19 patients ($n = 15$) as a model of ARDS condition in the presence and in absence of three different cyclic nucleotides stimulators drugs: the guanylyl cyclase activator cinaciguat (0.5 $\mu\text{g/mL}$, 1 $\mu\text{g/mL}$ and 5 $\mu\text{g/mL}$), the phosphodiesterase 5 (PDE5) inhibitor sildenafil (10 μM , 50 μM and 100 μM) or the inhibitor of phosphodiesterase-3 (PDE-3) milrinone (100 μM , 250 μM and 500 μM). Cell incubation images were captured using Incucyte after a duration of 1.5 hours. The number of cells that underwent netosis and those that did not were determined and the percentage of netosis was calculated. Images were analyzed by fluorescence. **Results:** In PMA-stimulated neutrophils, cinaciguat reduced NETs release by 35% at 1 μM and 49% at 5 μM , but not at the lower concentration of 0.5 μM . Sildenafil reduced NETs release by 14% at 50 μM and 62% at 100 μM , but showed no effect at the lower concentration of 10 μM . Milrinone reduced NETs release by 51% at 500 μM but not at the lower concentrations of 100 μM and 250 μM . When neutrophils were stimulated with COVID-19 serum, cinaciguat at 5 μM reduced NETs release by 30%, sildenafil at 100 μM by 19%, and milrinone at 500 μM by 24%, but there was no effect at the lower concentrations of all three drugs. **Conclusion:** Cinaciguat, sildenafil and milrinone were capable of “in vitro” reducing netosis induced by PMA and COVID-19 serum. Such findings indicate an involvement of

cGMP and cAMP in modulating NETs formation and highlight the potential of targeting the production of these cyclic nucleotides as a novel approach for treating ARDS and other inflammatory conditions associated with excessive NETs release.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.835>

CAUSAS DE TROMBOSE E TROMBOCITOPENIA CONCOMITANTE DECORRENTE DA PANDEMIA COVID-19

LF Alves, CCB Silva, SP Silva, PLS Araujo,
LB Almeida, CP Vieira, LKA Rocha

Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil

Introdução/Objetivos: Trombose e plaquetopenia podem apresentar-se de maneira síncrona durante a manifestação da doença causada pelo coronavírus SARS-CoV-2, COVID-19 (do inglês, *Coronavirus disease 2019*), denominada, em inglês, pela sigla TTS (*Thrombosis with thrombocytopenia syndrome*), ou ainda, como manifestação pós-vacinal para esse vírus, situação denominada em inglês, pela sigla VITT (*Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia*). Em ambos os casos, se trata de uma emergência médica e ainda possui como fatores de confusão outros diagnósticos diferenciais que podem mimetizar tal situação crítica, o que obriga o médico a ser rápido no diagnóstico e no descarte dos diagnósticos diferenciais, e preciso na abordagem clínica. O objetivo do presente trabalho visa evidenciar as características dessa apresentação clínica, bem como apresentar os prováveis diagnósticos diferenciais através de uma revisão bibliográfica. **Materiais e métodos:** Foi realizada uma busca por artigos de revisão sobre o tema na base de dados do PUBMED a partir de janeiro de 2020. Foram utilizados os descritores: *thrombosis*, *thrombocytopenia*, *vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia*, *thrombosis with thrombocytopenia syndrome* e *differential diagnosis*. A busca resultou em 3.071 artigos, dos quais, foram escolhidos 52 artigos por apresentarem o tema de forma mais precisa e abrangente. **Resultados:** Entre as possíveis causas sugeridas, a mais em voga é que a proteína Spike do coronavírus esteja envolvida diretamente, tanto na patogênese da plaquetopenia, quanto nos eventos de trombose. **Discussão:** Durante a infecção pelo vírus, ensaios clínicos têm sugerido que a proteína Spike se liga no receptor da enzima conversora de angiotensina-2, o que desencadearia a ativação da via complemento e, por consequência, vasoconstrição e lesão endotelial. Por outro lado, proteínas do complemento ativariam os neutrófilos, que, por meio de armadilhas extracelulares de neutrófilos (sigla em inglês, NETs), ativariam a cascata de coagulação, o que, na soma dos eventos, poderia provocar trombose. Na situação pós-vacinal, os ensaios clínicos também têm sugerido que a patogênese está associada ao epítipo Spike, que induziria a liberação, pelas plaquetas, do PF4 (sigla em inglês, para *platelet factor 4*). O DNA viral e/ou seu capsídeo formariam um complexo PF4/poliânion, que induziria a formação de anticorpos anti-PF4 e, por

consequência, eventos pró-trombóticos. Estudos sugerem que tanto a trombocitopenia durante a infecção pelo Sars-Cov-2, quanto aquela pós-imunização poderiam ocorrer como resultado da ativação da coagulação ou por consequência de processo inflamatório provocado pela presença da própria proteína Spike, que geraria destruição plaquetária e dano endotelial sistêmico. Diante disso, faz-se necessário o diagnóstico diferencial principalmente com trombocitopenia induzida por heparina, púrpura trombocitopênica trombótica, síndrome do anticorpo antifosfolípido, coagulação intravascular disseminada e hemoglobinúria paroxística noturna. **Conclusão:** A compreensão cada vez maior da relação da proteína Spike com eventos de trombose e de trombocitopenia poderão promover a geração de exames laboratoriais que auxiliem o diagnóstico rápido e preciso desta emergência médica, seja no combate às consequências da infecção pelo vírus Sars-Cov-2, ou seja para prevenção de situações críticas pós-vacinação.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.836>

CORRELAÇÃO ENTRE APC RESISTENCE V X SNP RS6025 (FVL) E ASSOCIAÇÃO DE MUTAÇÕES DE GENES RELACIONADOS AO PAINEL DE TROMBOFILIA EM VOLUNTÁRIOS QUE TIVERAM COVID-19 E SEVERIDADE DA DOENÇA

DRC Silva ^{a,b}, DD Meira ^b, ASS Zetum ^b,
EN Vargas ^a, HN Silva ^a, LS Batista ^b,
VDP Ventorim ^b, HP Rosa ^c, MC Casotti ^b,
ID Louro ^b

^a Centro Estadual de Hemoterapia e Hematologia
Marcos Daniel Santos (HEMOES), Vitória, ES, Brasil

^b Universidade Federal do Espírito Santo (UFES),
Vitória, ES, Brasil

^c Universidade Vila Velha (UVV), Vila Velha, ES,
Brasil

Introdução: A pandemia de COVID-19 despertou o interesse em estudos que investigaram as mutações do Fator V de Leiden (FVL) e a Protrombina (FII) em pacientes infectados por SARS-Cov-2. **Objetivo:** Avaliar a correlação entre o teste de Resistência à Proteína C Ativada (APCR) e o FVL por biologia molecular em voluntários que tiveram COVID-19 e possível associação dos SNPs (Single Nucleotide Polymorphism) rs6025 (FVL) e rs1799963 (FII) com a severidade da doença. **Materiais e métodos:** Foram selecionados 226 pacientes (Covid Leve (60), moderado (65) e grave (101)), recrutados entre nov 2020 a dez 2021, seguindo as diretrizes da OMS. Critérios de seleção: sobreviventes de COVID-19 confirmados por RT-PCR, 18-65 anos, sem sintomas agudos há pelo menos 30 dias após infecção e não vacinados (considerando as 2 doses). Os participantes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), responderam um questionário online e tiveram amostras de sangue coletadas. Os testes utilizados foram: resistência à proteína C ativada baseado em TTPA em

excesso de plasma reagente em FV (APC ResistenceV) (Hemo-sil) e os teste de genotipagem SNP rs6025 e SNPrs1799963 por PCR em tempo real com sondas TaqMan (Thermofisher). As correlações estatísticas foram realizadas por R spearman e as análises das variáveis categóricas foram feitas através de proporções e testes qui-quadrado ou exato de Fisher ($p < 0,05$). **Resultados:** Acorrelação entre o SNPrs6025 e o teste APC ResistenceV apresentaram um valor significativo de $p = 0,0068^{**}$. Entretanto, a presença das mutações foram consideradas não significativas entre os grupos Leve, Moderado e Grave, ou seja, a amostra indica independência entre a gravidade do Covid-19 e o SNP rs6025 e o teste APC ResistenceV individualmente ($p = >0,9999$ para FVL e $p = 0,8800$ para FII). **Discussão:** Diversos trabalhos abordam a correlação entre os ensaios plasmáticos funcionais (APCR) e a genotipagem do SNP rs6025. Este trabalho corrobora os estudos anteriores e exalta a maior viabilidade da implantação do ensaio funcional em maior quantidade de laboratórios clínicos. Em nossa coorte, não encontramos diferenças estatísticas significativas entre os grupos estudados, sugerindo que a mutação não foi um fator preditivo para a gravidade da doença. Uma possível explicação é a variação na composição das coortes estudadas, incluindo diferenças nas características sociodemográficas, anticoagulação profilática, e até mesmo a prevalência dos SNPs rs6025 e rs1799963 na população analisada. **Conclusão:** Nossos achados reforçam a correlação entre o SNP rs6025 e o teste que analisa o aumento da resistência à proteína C ativada plasmática, podendo o teste funcional ser uma alternativa viável na investigação de pacientes com histórico de trombofilia. Entretanto, não descartamos a necessidade da genotipagem, uma vez que resultados borderlines do teste funcional podem induzir a um erro de diagnóstico. Embora a mutação do FVL e FII não tenham sido um fator preditivo para a gravidade da doença, nosso estudo contribui para o entendimento da possível influência genética da trombofilia relacionada à severidade da doença.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.837>

PRESENÇA DE ANTICORPOS ANTIFOSFOLÍPIDES NA FASE DE CONVALESCENÇA POR COVID-19 E ACOMPANHAMENTO POR ATÉ 6 MESES.

DRC Silva ^{a,b}, DD Meira ^b, ASS Zetum ^b,
EN Vargas ^a, HN Silva ^a, BL Silveira ^b,
VDP Ventorim ^b, HP Rosa ^c, LNR Alves ^b,
ID Louro ^b

^a Centro Estadual de Hemoterapia e Hematologia
Marcos Daniel Santos (HEMOES), Vitória, ES, Brasil

^b Universidade Federal do Espírito Santo (UFES),
Vitória, ES, Brasil

^c Universidade Vila Velha (UVV), Vila Velha, ES,
Brasil

Introdução: A presença de anticorpos antifosfolípides (aPL) na COVID-19 foi relatada em pacientes com COVID-19 durante a

fase aguda. A detecção de aPL em pacientes com COVID-19 grave levanta questões sobre o papel desses anticorpos nos distúrbios de coagulação observados durante a infecção e sua permanência após o contágio. **Objetivo:** Associar a presença de aPL na fase de convalescença em voluntários que tiveram COVID-19 com o nível de severidade da doença na fase aguda e avaliar a permanência desses anticorpos por até 6 meses nos grupos Moderados (M) e Graves (G). **Materiais e métodos:** Foram recrutados 226 voluntários (nov. 2020 a dez. 2021), não vacinados, com RT-PCR positivo por pelo menos 30 dias. A coorte foi dividida em 3 grupos: Leve (L, 60), M (65) e G (101), conforme a OMS2. Os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), responderam um questionário e tiveram amostras de sangue coletadas. Essa pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética (n° 37094020.6.0000.5060) da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES). A pesquisa de aPL incluiu as dosagens de anti-coagulante Lúpico (LAC) (Werfen), anticorpos anticardiolipina (aCL) IgG/IgM e anti β 2 glicoproteína I (a β 2GPI) IgG/IgM (Orgentec). Foram considerados positivos para aPL qualquer participante com um dos critérios para Síndrome Antifosfolípide (SAAF) dosados acima do cut-off. Os voluntários dos grupos M e G que positivaram foram reconvocados após 6 meses. Os resultados foram analisados pelo teste Qui-quadrado, o teste exato de Fisher e o teste de McNemar. ($p < 0,05$). **Resultados:** A presença de aPL na primeira convocação mostrou uma associação significativa com a gravidade da COVID-19 entre os grupos ($p < 0,05$). Dos que positivaram, 3 (5%) eram do grupo L, 12 (18,46%) do grupo M e 23 (22,77%) do grupo G. Dos 35 participantes que positivaram (G/M), 24 compareceram após 6 meses e 9 (37,5%) permaneceram positivos para aPL. Os resultados indicam uma associação significativa ($p < 0,05$) entre o tempo e a probabilidade de testar positivo ou negativo para aPL, o que pode indicar que a presença continuada ou ausência dos anticorpos não são apenas um evento aleatório, ou seja, a presença de aPL não se comportou como transitório em nossa coorte. **Discussão:** Vollmer et al. realizaram ensaios de aPL entre 3 e 6 meses após um primeiro teste LAC positivo em indivíduos pós-COVID-19. Nesse estudo, o LAC foi frequente na fase aguda, porém, normalizou após 6 meses, ao contrário do nosso estudo. Já com relação aos demais aPLs, 23,8% tiveram pelo menos um aPL positivo. A maioria desses pacientes testaram positivo para aPL no início da infecção e permaneceram positivos por pelo menos 12 semanas, sugerindo que a trombopatia relacionada a aPL na COVID-19 é uma forma primária da SAAF. Apesar desse resultado, estudos contestaram a relevância clínica de aPL positivo na COVID-19, contudo, não descartaram a hipótese desses pacientes possuírem maiores probabilidades de desenvolver trombose em uma nova reinfeção ou patologia. **Conclusão:** A infecção por COVID-19 está associada a distúrbios de coagulação e, neste estudo, foi observada a presença significativa de aPL no grupo grave. Apesar da importância de aPL na fase aguda da doença, poucos estudos se concentram no acompanhamento desses pacientes, destacando a importância de trabalhos nessa área.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.838>

HEMOSTASIA E PAREDE VASCULAR: BIOLOGIA

AVALIAÇÃO DA VIABILIDADE E SEGURANÇA DA EXPRESSÃO A LONGO PRAZO DE HEMOPEXINA USANDO UM VETOR VIRAL (AAV8) EM UM MODELO ANIMAL DE ANEMIA FALCIFORME

F Lima, CRP Moraes, IT Borba-Junior, FF Costa, EV Paula

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

Objetivos: O heme extracelular medeia o dano tecidual e a ativação da coagulação na anemia falciforme (AF). A hemopexina (HPX) é uma proteína responsável por remover o excesso de heme da circulação. No entanto, estudos anteriores mostraram que os níveis de HPX estão esgotados na SCA devido à sobrecarga de heme livre. O uso de vetores virais baseados em vírus adeno-associado para expressar proteínas ausentes ou disfuncionais tem se tornado uma estratégia atraente para o tratamento de diversas doenças. Nosso objetivo foi explorar a viabilidade e segurança do uso de um vetor viral (AAV8) para obter a expressão de longo prazo de HPX em um modelo de camundongo de AF. **Material e métodos:** Foram utilizados dois vetores virais baseados em um vírus adeno-associado sorotipo 8 (AAV8) expressando HPX humano (hHPX) ou murino (mHPX). A expressão sustentada de hHPX usando o primeiro vetor foi relatada anteriormente. Camundongos C57BL/6j ou Townes foram injetados por via intravenosa com um desses vetores ou com um controle (Empty). A expressão de HPX foi avaliada por qPCR, western blot ou Elisa. A segurança foi avaliada por parâmetros clínicos e hematológicos. **Resultados:** A expressão de hHPX foi confirmada em camundongos Townes em amostras de fígado após 28 semanas por PCR em tempo real e western blot transduzidos com 2×10^{13} vg/kg. No entanto, o hHPX circulante pode ser detectado em apenas 1/10 camundongos transduzidos (nível de HPX: 0,033 mg/mL). Para otimizar a expressão, mudamos para um vetor expressando mHPX, que aumentou os níveis plasmáticos de mHPX em até 3 vezes, de maneira dose-dependente, em camundongos C57BL/6j. Camundongos Townes foram então tratados com a dose de vetor mais alta (1×10^{14} vg/kg) e observados por 28 semanas. Apesar de não serem observados diferenças nos níveis plasmáticos de mHPX entre os dois grupos (vetor e Empty), houve um aumento a nível transcricional na expressão de mHPX no grupo tratado com o vetor, sugerindo que o aumento que não vemos nos níveis plasmáticos pode indicar que essa HPX está sendo consumida. Os parâmetros hematológicos e bioquímicos não apresentaram diferenças entre os grupos. Como um dos parâmetros de segurança, que no caso do modelo Townes também pode ser considerado um parâmetro de eficácia, analisamos também o ganho de peso dos camundongos. Os animais foram acompanhados e pesados periodicamente. Na 8ª e 18ª semana observamos uma diferença significativa no ganho de peso nos animais tratados com o vetor ($p = 0.001$ e $p = 0.04$, respectivamente). **Discussão e conclusão:** Embora a transferência de genes de HPX a longo prazo seja viável em camundongos C57BL/6, a obtenção de níveis terapêuticos de

HPX em um modelo animal de AF é desafiadora, possivelmente devido ao consumo de HPX. O padrão de ganho de peso observado em camundongos Townes que receberam o vetor rAAV8-mHPX sugere que a transferência gênica de HPX murina é um método capaz de modificar o fenótipo da AF observado nesta linhagem.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.839>

HEMOSTASIA E PAREDE VASCULAR: DOENÇAS DA COAGULAÇÃO E FIBRINÓLISE

A SIMULATION STUDY TO PROVIDE GUIDANCE FOR INDIVIDUALS TRANSITIONING FROM EMICIZUMAB TO VALOCTOCOGENE ROXAPARVOVEC

W Kuwabara^a, D Osmond^b, J Henshaw^b, S Agarwal^b, V Newman^b, C Hermans^c, W Miesbach^d, S Pipe^e, RS Jr^f, F Peyvandi^{g,h}

^a BioMarin Farmacêutica do Brasil Ltda., São Paulo, Brazil

^b BioMarin Pharmaceutical Inc., Novato, United States

^c Division of Adult Haematology, St-Luc University Hospital, Brussels, Belgium

^d Medical Clinic 2, University Hospital, Frankfurt, Germany

^e Departments of Pediatrics and Pathology, University of Michigan, Ann Arbor, United States

^f Hemostasis and Thrombosis at Children's Healthcare of Atlanta, Emory University, Atlanta, United States

^g Fondazione IRCCS Ca'Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Angelo Bianchi Bonomi Hemophilia and Thrombosis Center and Fondazione Luigi Villa, Milan, Italy

^h Università degli Studi di Milano, Department of Pathophysiology and Transplantation, Milan, Italy

Aim: Valoctocogene roxaparvovec (AAV5-hFVIII-SQ) is a gene therapy evaluated in the phase 3 GENER8-1 trial that provides endogenous factor VIII (FVIII) production to prevent bleeding in people with severe hemophilia A and represents an alternative to emicizumab, a recombinant antibody mimicking the function of FVIII. Individuals receiving emicizumab were excluded from GENER8-1 enrollment since emicizumab was then an investigational therapy. This study aimed to utilize pharmacokinetic simulations to provide guidance on maintaining hemostatic control while transitioning patients from emicizumab to valoctocogene roxaparvovec gene therapy. **Methods:** A published emicizumab pharmacokinetic model, based on data from the HAVEN clinical trials, was used to simulate in vivo emicizumab concentrations and merged with FVIII activity time-course data for 134 GENER8-1 participants to estimate bleeding risk at weekly intervals post-infusion with valoctocogene roxaparvovec. The analysis examined 3 approved emicizumab dosing regimens for 2 transition scenarios; first, the last emicizumab dose given the

same day as infusion, and second, given 4 weeks after valoctocogene roxaparvovec. **Results:** Discontinuation of emicizumab the day of valoctocogene roxaparvovec infusion compared with continued dosing for 4 weeks offered similar levels of hemostatic control. The time course for bleeding risk was comparable across the emicizumab dosing regimens for both scenarios. An algorithm to provide guidance for discontinuing emicizumab was developed based on these results. To guide how treatment decisions for emicizumab discontinuation may vary among individuals, theoretical case examples were developed based on participants of GENER8-1. **Conclusions:** Regardless of the emicizumab dose or dosing regimen, pharmacokinetic simulations showed no meaningful difference in the risk of bleeding related to FVIII and FVIII equivalent activity determined by the dynamic balance of decaying emicizumab levels and increasing gene therapy–derived endogenous FVIII. These original data suggest individuals on emicizumab prophylaxis can safely transition to valoctocogene roxaparvovec. COIs for presenting author. Suresh Agarwal is an employee and stockholder of BioMarin Pharmaceutical Inc.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.840>

QUANTITATIVE PHARMACOKINETIC MODEL TO CHARACTERIZE AND EXTRAPOLATE LONG-TERM FVIII ACTIVITY LEVELS IN PATIENTS WITH SEVERE HEMOPHILIA A TREATED WITH VALACTOGENE ROXAPARVOVEC

L Loureiro^a, J Henshaw^b, S Agarwal^b, A Tiede^c, T Robinson^d

^a BioMarin Brasil Farmacêutica Ltda., São Paulo, SP, Brazil

^b Clinical Pharmacology, BioMarin Pharmaceutical Inc., Novato, United States

^c Hannover Medical School, Hannover, Germany

^d Clinical Sciences, BioMarin Pharmaceutical Inc., Novato, United States

Aim: Valoctocogene roxaparvovec delivers a B-domain deleted factor VIII (FVIII) coding sequence with an adeno-associated virus vector to reduce bleeding and FVIII concentrate use in people with severe hemophilia A. This study aimed to characterize the long-term trajectory of transgene-derived FVIII activity using a linear mixed effects (LME) model to estimate mean and median FVIII activity levels 5 years post-infusion. **Methods:** In GENER8-1, an open-label, single-arm, multicenter phase 3 trial, 134 participants with severe hemophilia A received a single 6×10^{13} vg/kg dose of valoctocogene roxaparvovec. FVIII activity was assessed using the chromogenic substrate assay and one-stage assay. A previously published quantitative pharmacokinetic (PK) model was updated to extrapolate FVIII activity levels to 5 years post-infusion. Ln-transformed FVIII activity values from week 76 to 104 were fit to the LME model with random effects for participants on slope and intercept using a restricted maximum

likelihood method with the lmer package in the R statistical computing software (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). The precision of parameter estimates and model diagnostics were evaluated to confirm goodness-of-fit. The model and extrapolation approach was further qualified by comparing to observed FVIII activity at week 156. **Results:** The final LME model dataset included 928 observations from 120 participants. The long-term trajectory of FVIII activity was consistent with first-order elimination kinetics starting at week 76. Model parameter estimates were consistent with the previously published model; diagnostic plots showed no major deficiencies. FVIII activity was extrapolated to 5 years post-gene transfer. Mean and median FVIII activity extrapolations at week 156 were consistent with observed values, confirming adequacy of the model. **Conclusions:** Pharmacokinetic modeling indicates valoctocogene roxaparvovec-derived FVIII activity levels will remain in the mild hemophilia range for ≥ 5 years post-gene transfer for the majority of patients treated. COIs for presenting author: Suresh Agarwal is a paid employee of BioMarin Pharmaceutical Inc. and holds stock ownership with BioMarin Pharmaceutical Inc.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.841>

BLEEDING, FVIII ACTIVITY, AND SAFETY 3 YEARS AFTER GENE TRANSFER WITH VALOCTOGENE ROXAPARVOVEC: RESULTS FROM GENER8-1

MC Ozelo^a, J Mahlangu^b, B Madan^c, J Mason^{d,e}, F Peyvandi^{f,g}, AV Drygalski^h, G Yamaguti-Hayakawa^a, TM Robinsonⁱ, SW Pipe^j, TT Gener-Eigh^k

^a Department of Internal Medicine, Faculdade de Ciências Médicas (FCM), Centro de Hematologia e Hemoterapia (Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, Brazil

^b Hemophilia Comprehensive Care Center, Charlotte Maxeke Johannesburg Academic Hospital, University of the Witwatersrand and NHLS, Johannesburg, South Africa

^c Guy's & St. Thomas' NHS Foundation Trust, London, UK

^d University of Queensland, Brisbane, Australia

^e Queensland Haemophilia Centre, Cancer Care Services, Royal Brisbane and Women's Hospital, Brisbane, Australia

^f Fondazione IRCCS Ca'Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Angelo Bianchi Bonomi Hemophilia and Thrombosis Center and Fondazione Luigi Villa, Milan, Italy

^g Università degli Studi di Milano, Department of Pathophysiology and Transplantation, Milan, Italy

^h Department of Medicine, University of California San Diego, San Diego, United States

ⁱ BioMarin Pharmaceutical, Inc., Novato, United States

^j Departments of Pediatrics and Pathology,
University of Michigan, Ann Arbor, United States

^k GENER-1 Trial Centers

Aims: Valoctocogene roxaparvovec (AAV5-hFVIII-SQ) provides endogenous factor VIII (FVIII) production to prevent bleeding in people with severe hemophilia A. This study evaluated bleeding, FVIII activity and safety outcomes 3 years after receiving valoctocogene roxaparvovec. **Methods:** The open-label, multicenter phase 3 GENER-1 trial (NCT03370913) evaluated 6×10^{13} vg/kg valoctocogene roxaparvovec in 134 adult men with severe hemophilia A (FVIII ≤ 1 IU/dL) without inhibitors. Bleeds and FVIII use were self-reported after regular prophylaxis ended (scheduled for week [W] 4) through data cutoff. Comparisons to baseline on FVIII prophylaxis were performed in a subset of 112 HIV-negative participants enrolling from a non-interventional study (rollover population). FVIII activity per chromogenic assay and quality of life (QOL) per Haemo-QOL-A were assessed in 132 HIV-negative participants (modified intent-to-treat [mITT] population). Safety was assessed in all participants. **Results:** Median follow-up was 162 weeks ($n = 134$); 131 participants completed W156. The mean annualized treated bleeding rate in 112 rollover participants over 3 years was 0.8 bleeds/year, mean annualized rate of all bleeds was 1.3 bleeds/year, and mean FVIII utilization was 125 IU/kg/year. During year 3, 73.2% of 110 rollover participants had zero treated bleeds and 61.6% had no bleeds (excluding surgeries/procedures). At W156, mean and median FVIII were 18.8 and 8.4 IU/dL (mITT, $N = 132$); 11.4%, 56.1%, and 32.6% of mITT participants had FVIII activity ≥ 40 IU/dL, ≥ 5 and < 40 IU/dL, and < 5 IU/dL, respectively. Overall, 10/132 (7.6%) participants resumed prophylaxis. Mean Haemo-QOL-A Total Score improvement from baseline to W156 was 6.6 ($n = 122$; $p < 0.0001$), exceeding the anchor-based clinically important difference (5.5). No new safety signals emerged. Since the previous data cut, 34/134 participants (25.4%) had alanine aminotransferase (ALT) elevation, mostly Grade 1, but none initiated immunosuppressants. Overall, 106/134 (79.1%) used corticosteroids for ALT elevation for median 33 weeks. **Conclusions:** Valoctocogene roxaparvovec provided robust hemostatic efficacy relative to FVIII prophylaxis for 3 years, with QOL improvement and stable safety.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.842>

PORTADORES DE HEMOFILIA LEVE: O DESAFIO DA CONSCIENTIZAÇÃO AO AUTOCUIDADO

MLRO Almeida, GG Cunha, GMC Silva,
VMR Souza, EM Chaves, CMS Pinto, SV Antunes

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

Introdução: As hemofilias são as coagulopatias hereditárias com maior prevalência e tem tratamento embasado em protocolos bem definidos que melhoraram a qualidade de vida

dos pacientes e aumentaram a longevidade. No entanto, os pacientes com hemofilia leve (PHL) raramente apresentam sintomas, o que os leva a descuidar do acompanhamento da condição. **Objetivo:** Descrever um caso de PHL que abandonou o seguimento ambulatorial e as consequências clínicas advindas. **Material e métodos:** Os dados apresentados foram retirados do prontuário eletrônico de um paciente em seguimento ambulatorial irregular no serviço de Hemofilia do Hospital São Paulo (HSP) durante internação no mês de julho/2023. **Relato de caso:** S. T. C., 58 anos, diagnosticado com Hemofilia A leve em 2003 (dosagem de Fator VIII = 7,6%), quando iniciou acompanhamento em nosso serviço de maneira irregular, com reposição sob demanda. Em 2005, foi solicitado retorno ambulatorial para consulta anual em 2006, no entanto, paciente não compareceu mais ao ambulatório da especialidade. Em 2016, durante consulta com Gastroenterologia, foi diagnosticado com infecção pelo vírus da hepatite C (HCV), porém também abandonou acompanhamento antes de avaliação para o tratamento. Em setembro de 2022, após receber diagnóstico de colelitíase em hospital externo, com indicação de abordagem cirúrgica, comparece ao pronto atendimento do nosso serviço para orientação do preparo pré-operatório. Foram solicitados exames para avaliação e o paciente foi orientado que o planejamento para colecistectomia pela equipe da Hemofilia só poderia ser realizado após avaliação destes. Paralelamente, foi encaminhado para avaliação com Infectologia devido hepatopatia crônica pelo HCV, o que resultou no diagnóstico de cirrose hepática. Iniciou tratamento já em 2023, sendo concluído em maio deste ano com último PCR negativo. Em 08/07/23, o paciente apresenta primeiro episódio de hemorragia digestiva alta, exteriorizada como melena. Procurou serviço de pronto-socorro do HSP, sendo internado para estabilização clínica e investigação da origem do sangramento. Houve queda significativa da hemoglobina (entrada: 13.1 g/dL e 72 horas após: 10 g/dL). Realizou endoscopia digestiva alta onde foram achadas varizes esofágicas de fino calibre, sem sinais de sangramento ativo/recente, bem como colonoscopia com alguns pólipos (realizada polipectomia - aguarda resultado de biópsia), também sem sangramento ativo. Evoluiu com melhora clínica e recuperação laboratorial após reposição de concentrado de fator VIII plasmático por 7 dias consecutivos. Após estabilização, teve alta hospitalar em 19/07/23 com encaminhamentos para retorno com equipes da Hematologia e Gastroenterologia. **Discussão e conclusões:** Preocupa o diagnóstico do comprometimento hepático em estágio avançado já que, caso houvesse conscientização da importância da regularidade das avaliações clínicas e laboratoriais, este paciente poderia ter sido tratado previamente e, talvez, a evolução pudesse ter sido mais favorável. PHL precisam estar conscientes da importância do autocuidado pois podem evitar o aparecimento de comorbidades que põem em risco a continuidade de suas vidas. O desenvolvimento de ferramentas que auxiliem o indivíduo a entender sua condição clínica poderia ser útil para melhorar este cenário.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.843>

ANÁLISE DE CUSTO DOS FATORES DE COAGULAÇÃO NOS PERÍODOS PRÉ, DURANTE E PÓS-INDUÇÃO DE IMUNOTOLERÂNCIA EM HEMOFILIA A HEREDITÁRIA

VKB Franco^a, RM Camelo^b, MM Dias^b, AG Oliveira^c, AVO Santos^c, NM Beserra^d, RA Ribeiro^d, CS Lorenzato^e, JA Teodoro^b, SM Rezende^b

^a Centro de Hematologia e Hemoterapia de Santa Catarina (HEMOSC), Florianópolis, SC, Brasil

^b Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

^c Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia do Estado de Minas Gerais (Hemominas), Belo Horizonte, MG, Brasil

^d Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará (Hemoce), Fortaleza, CE, Brasil

^e Centro de Hematologia e Hemoterapia do Paraná (HEMEPAR), Curitiba, PR, Brasil

Introdução/Objetivos: A Imunotolerância (IT) é o tratamento padrão para erradicar aloanticorpos neutralizantes contra o fator VIII (FVIII) em pessoas com hemofilia A (PcHA). A IT foi implementada como política pública no Brasil em 2011. Até o presente, nenhum estudo avaliou os custos do consumo de fator de coagulação com as doses preconizadas pelo protocolo brasileiro de IT. O objetivo deste estudo foi descrever os custos da IT de acordo com o seu desfecho. **Método:** Estudo de coorte retrospectivo, conduzido em 4 Centros de Hemofilia, com dados de janeiro/2011 a julho/2021. As PcHA foram tratadas conforme protocolo brasileiro de IT (50 unidades internacionais de FVIII/kilograma (kg), 3x por semana). Foram avaliados o custo dos fatores de coagulação em 3 períodos: (i) pré-IT (12 meses antes do início da IT); (ii) durante a IT (período variável) e (iii) pós-IT (12 meses após seu término) e analisados conforme seu desfecho (sucesso total, sucesso parcial ou falha). Os custos foram corrigidos pelo Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo (IPCA/junho de 2022), ajustados pela paridade do dólar americano (*purchasing power parity* – PPP dólar/2022) e avaliados com nível de significância de 0,05. **Resultados:** Foram incluídas 91 PcHA, das quais 87 (95,60%) eram graves (FVIII<1%), com mediana de idade de 8 anos (intervalo interquartil [IQR] 3-21). Observou-se sucesso total, parcial e falha em 29 (31,87%), 35 (38,46%) e 27 (29,67%) PcHA, respectivamente. A mediana de duração da IT foi de 2,2 (IQR 1,8-2,7), 2,7 (IQR 1,2-3,2) e 3,1 anos (IQR 2,7-3,7) no sucesso total, parcial e falha, respectivamente ($p < 0,05$). A mediana da taxa de sangramento anualizada (TSA) durante a IT foi de 2,0 (IQR 0,5-4,1), 3,7 (IQR 1,7-5,5) e 6,0 (IQR 3,0-7,5) no sucesso total, parcial e falha, respectivamente ($p < 0,05$). No período pré-IT, o custo/kg (média $\pm$ desvio padrão [DP]) em dólar PPP foi de 5.468,57 ($\pm$ 6.150,06), 5.441,41 ($\pm$ 4.341,18) e 9.344,79 ($\pm$ 8.285,61) no sucesso total, parcial e falha, respectivamente ($p < 0,05$). Durante a IT, o custo/kg em dólar PPP foi de 11.168,16 ($\pm$ 9.055,81), 20.917,05 ($\pm$ 34.316,15) e 77.888,00 ($\pm$ 36.265,93) no sucesso total, parcial e falha, respectivamente ($p < 0,05$). No período pós-IT, o custo/kg em dólar PPP foi de 2.767,89 ($\pm$ 1.242,61), 4.246,28 ($\pm$ 8.616,35) e 20.835,99 ($\pm$ 12.972,86), no sucesso total, parcial e falha,

respectivamente ($p < 0,05$). Durante a IT, 70,3%, 59,6% e 53,4% do custo correspondeu ao consumo de agentes de *bypassing* (BPA) nos desfechos falha, sucesso parcial e total, respectivamente. Durante a IT, o custo com BPA foi 3,7 e 1,9 vezes maior no desfecho falha em relação aos sucessos parcial e total, respectivamente. Entre os períodos pré e pós-IT, houve redução do custo/kg de 49,4% e 22,0% nos sucessos total e parcial, respectivamente e aumento de 123% do custo/kg na falha. **Discussão:** A IT é um procedimento de alto custo, mesmo em regimes de baixas doses de FVIII. O maior custo foi no desfecho falha, com maior duração da IT e maior TSA, envolvendo maior consumo de BPA. Os custos dos fatores de coagulação foram semelhantes nos sucessos total e parcial, não havendo diferença durante e após a IT. Se a redução dos custos nos 12 meses pós-IT se mantiver, a IT se pagaria em aproximadamente 2,0 e 4,5 anos nos sucessos total e parcial, respectivamente. **Conclusão:** A falha à IT apresentou o maior custo de fatores de coagulação, às custas de maior consumo de BPA. A IT se paga em até 5 anos nas PcHA que obtiveram sucessos total ou parcial.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.844>

CAPACITA MS COMO INSTRUMENTO DE QUALIFICAÇÃO EM COAGULOPATIAS JUNTO A PROFISSIONAIS DE SAÚDE

MM Franceschi^a, N Santos^b, M Vavas^a, E Rosa^a

^a Centro de Hematologia e Hemoterapia de Mato Grosso do Sul (HEMOSUL), Campo Grande, MS, Brasil

^b Associação de Pessoas com Hemofilia e outras Coagulopatias de Mato Grosso do Sul (APHEMS), Campo Grande, MS, Brasil

Objetivo: Promover o CAPACITA MS, um evento regionalizado de qualificação em coagulopatias, junto a profissionais de saúde dos municípios do estado de Mato Grosso do Sul, com o intuito de capacitá-los a melhores diagnósticos, conhecimento da gravidade dos sangramentos, consequências ortopédicas e risco de morte, profilaxia e tratamentos. **Materiais e métodos:** Evento realizado nas três principais regiões que reúnem a maioria dos pacientes em coagulopatias do estado: Campo Grande, Dourados e Coxim. Foi aplicada uma Pesquisa de Opinião, no início do curso e outra no final, contendo as mesmas perguntas, para que fosse possível um parâmetro real do antes e depois da iniciativa. Responderam 76 profissionais que completaram a jornada (100% dos participantes que concluíram). A pesquisa continha nove perguntas abertas. Os temas abordados foram: diagnóstico precoce, profilaxia, tratamento domiciliar, sangramentos musculares, artrose em coagulopatias e risco de morte. As questões receberam uma escala de avaliação de 0 a 4, quanto ao grau de conhecimento por assunto, sendo 0 o menor e 4 o maior conhecimento apresentado. **Resultado:** Os dados compilados das 76 pessoas que responderam a pesquisas, tanto no primeiro momento, antes do início do curso, quanto no segundo momento, ao término do mesmo, apresentaram um crescimento significativo no grau de conhecimento dos

profissionais de saúde das regiões participantes, em relação aos assuntos abordados no CAPACITA MS. Na pesquisa realizada no início do curso a média do índice de conhecimento dos assuntos abordados foi de 56,75%. Na pesquisa aplicada no final do curso de capacitação, a média do índice apresentado foi de 84,75%. **Discussão:** No parâmetro, a análise quantitativa do estudo demonstra um crescimento de 28% no nível de conhecimento dos participantes, o que agrega resultados significativos à abordagem nas unidades de saúde, por parte desses profissionais. Na análise realizada de forma qualitativa, os participantes demonstraram mais conhecimento sobre os sangramentos, mas não apresentaram conceitos e prática significativos quanto à profilaxia e tratamentos disponíveis. Também não conheciam sobre os problemas articulares decorrentes e possibilidade de artrose e sequelas. Percebeu-se como a iniciativa foi relevante, pois agregou conhecimento em áreas aprofundadas sobre coagulopatias, que se apresentavam desconhecidas antes da ação, pelo público abordado. **Conclusão:** Percebeu-se que ações de qualificação junto a profissionais de saúde são essenciais para que estes possam oferecer capacidade em atendimento e diagnóstico precoce. A abordagem dos assuntos tratados, mostraram-se importantes para que compreendam a diferença de gravidade entre pacientes convencionais e pessoas que apresentam coagulopatias, nas intercorrências da vida cotidiana. Capacitar profissionais de saúde continuamente é uma ferramenta relevante de viabilidade de uma vida sem sangramentos e sequelas às pessoas com coagulopatias.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.845>

PERFIL DE SANGRAMENTO EM CRIANÇAS COM HEMOFILIA A EM PROFILAXIA PRIMÁRIA: RESULTADOS DO ESTUDO HEMFIL

CBPG Silva^a, LL Jardim^b, PSR Cardoso^a, MAP Santana^c, SM Rezende^a

^a Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

^b Instituto René Rachou, Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Belo Horizonte, MG, Brasil

^c Hemocentro de Belo Horizonte, Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia do Estado de Minas Gerais (Hemominas), Belo Horizonte, MG, Brasil

Objetivos: Descrever o perfil de sangramento em crianças com hemofilia A (HA) grave e moderadamente grave em regime de profilaxia primária. **Materiais e métodos:** Para este estudo incluiu-se crianças com HA grave e moderadamente grave (Fator VIII < 2%), participantes do estudo HEMFIL e atendidas no Hemocentro de Belo Horizonte. O HEMFIL é um estudo de coorte prospectivo de crianças com hemofilia previamente não tratadas/minimamente tratadas (até 5 dias de exposição [DE] ao fator), acompanhados até 75 DE ou até o desenvolvimento de inibidor. Dados laboratoriais, sociodemográficos e clínicos, incluindo informações sobre sangramentos e uso de hemoderivados/hemocomponentes foram coletadas a partir dos formulários do estudo, dos prontuários eletrônicos e dos diários de infusão preenchidos pelos pais/

tutores das crianças. Para as variáveis numéricas foi calculada mediana e intervalo interquartil (IQR), e para as variáveis categóricas foram feitas as frequências absoluta e relativa. A taxa de sangramento anualizada (ABR - *annualized bleeding rate*) foi calculada pelo número de sangramentos dividido pelo tempo do estudo em dias multiplicado pelo fator de correção (365,25); a taxa de sangramento de articulações anualizada (AjBR - *annualized joint bleeding rate*) foi calculada pelo número de sangramentos nas articulações dividido pelo tempo do estudo em dias e multiplicado pelo fator de correção (365,25). **Resultados:** Foram incluídas 41 crianças com HA (FVIII < 2%), com mediana de idade de 11 meses (IQR 7,7-20,6), mediana de peso de 9,25 kg à inclusão no estudo (IQR, 7,60 – 11,65) e a mediana de idade ao início da PP foi de 18 meses (IQR, 14-27). Dentre os sangramentos descritos 15,49% corresponderam a hemartroses, enquanto que 84,51% corresponderam a outros sangramentos, como equimoses, hematomas, traumatismo cranioencefálico e sangramento em mucosas. Foram observadas 32 hemartroses em 19 pacientes, sendo a articulação mais acometida o joelho com 19 sangramentos (57,57%), seguida por cotovelo com 7 (21,21%), tornozelo com 6 (18,18%) e punho com 1 (3,03%). A mediana da ABR foi de 2 sangramentos por ano (IQR 1–8) e a mediana da AjBR foi de 0 sangramento por ano (IQR 0–1). **Discussão:** A profilaxia primária foi implementada como política pública no Sistema Único de Saúde em 2011. Até o momento, mais de 800 crianças com hemofilia encontram-se em profilaxia primária no Brasil. Porém, até o presente, nenhum estudo avaliou o perfil de sangramento desses pacientes. Assim, esse estudo analisou uma amostra de pacientes incluídos na coorte HEMFIL, que é uma coorte prospectiva e bem caracterizada. **Conclusão:** Neste estudo, a mediana da ABR foi de 2 sangramentos por ano e da AjBR foi de 0 sangramento por ano, compatível com os dados da literatura. Os sangramentos, mais comuns foram aqueles não relacionados à hemartrose. De acordo com nosso conhecimento, esse é o primeiro relato que avalia o perfil de sangramento dos pacientes em regime de profilaxia primária no Brasil.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.846>

TROMBOEMBOLISMO PULMONAR ASSOCIADO A ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL HEMORRÁGICO EM PACIENTE COM AFIBRINOGENEMIA CONGÊNITA: RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA

CB Ferreira^a, NH Dias^b, L Rigoni^b, AC Luz^a, G Diaz^a, MLS Paula^a, E Bandinelli^c

^a Hemocentro do Estado do Rio Grande do Sul (HEMORGS), Porto Alegre, RS, Brasil

^b Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS, Brasil

^c Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil

Introdução: A deficiência de Fibrinogênio é uma coagulopatia rara, com prevalência aproximada de 1:1.000.000, ela pode ser quantitativa (hipo/afibrinogenemia) ou qualitativa,

disfibrinogenemia. As manifestações clínicas são variáveis, e costumam estar associadas ao nível sérico de fibrinogênio, sendo o mais comum sangramentos mucosos, hematomas musculares e eventualmente hemartroses, e no caso da afibrinogenemia o risco de sangramento intracraniano. Já as disfibrinogenemias além do risco de sangramento, apresentam risco de complicações trombóticas. Apesar de raro, existem relatos na literatura de pacientes com hipo/afibrinogenemia que também apresentam trombose de repetição. O manejo destes pacientes é extremamente desafiador, pois envolve muitas vezes o uso de concentrado de fibrinogênio assim como anticoagulação. **Objetivo:** relato de caso e revisão da literatura sobre alternativas de tratamento para o paciente com hipo/disfibrinogenemia e complicações trombóticas. **Relato de caso:** MAS, masculino, 32 anos, história de diagnóstico de afibrinogenemia desde o nascimento, por sangramento prolongado em coto umbilical. Apresentava na infância quadro de sangramento gengival, epistaxe e hematomas pós traumas, manejadas com transfusão de PFC e crioprecipitado. Em 2011 diagnosticado HAS secundária a estenose de artéria renal direita. Aos 24 anos, em 2015, teve queda de escada com hemartrose de quadril e hematoma de quadriceps esquerdo. Em 2016 apresentou AVC hemorrágico. Em 2018 apresentou novo hematoma muscular em gastrocnêmio direito e no mesmo ano novo AVC hemorrágico, com necessidade de neurocirurgia. Neste momento chega ao hemocentro com dosagem de Fibrinogênio de <50 mg/dL. Ficou 3 anos sem intercorrências graves, apresentou hematoma pós vacina COVID e novo hematoma em coxa esquerda, mas no início de 2022 apresentou 3º AVC hemorrágico, tratado de forma conservadora, recebeu crioprecipitado de 8/8h e concentrado de fibrinogênio 2 g. Evoluiu com broncopneumonia, derrame pleural com necessidade de toracocentese e TC de tórax evidenciou TEP segmentar e subsegmentar. Descartado anticoagulação devido ao AVC recente. No entanto, após 2 meses paciente retorna com quadro de alteração neurológica. TC de crânio sem alterações e RNM de neuro-eixo evidenciou isquemia aguda na região do “H” medular com extensão até a porção cranial da medula dorsal. Após alta desta internação paciente iniciou com reposição de concentrado de fibrinogênio 1 g a cada 15 dias, para prevenção de sangramento em SNC. Seguiu apresentando complicações, com sangramentos em escaras, novo hematoma em coxa esquerda. Necessitou colocar portocath, que evoluiu com hemotórax compressivo. Arteriografia evidenciou lesão na confluência da jugular direita e subclávia, tentativa de tamponamento com balão sem sucesso, realizado toracocentese com drenagem 2.500 mL de sangue. Em 06/23 apresentou aumento de volume em coxa direita, ecodoppler constatou trombo subagudo/crônico ocupando parcialmente a veia ilíaca externa direita e trombose proximal da veia femoral profunda direita. AngioTC de tórax com novo TEP subsegmentar. Novamente descartada anticoagulação devido ao risco de AVCH. **Discussão:** A presença de trombose de repetição em pacientes com hipo/afibrinogenemia é rara, sendo importante nestes casos a investigação de fatores de risco para trombose. Devido à ausência de consenso na literatura sobre uso de anticoagulação, o manejo destes casos deve ser individualizado, com avaliação de risco/benefício.

EQUIDADE AOS QUE CARECEM: MAIS OPORTUNIDADES TRABALHISTAS AOS HEMOFÍLICOS

DKS Souza

Associação Paraense de Pessoas com Hemofilia e Coagulopatias Hereditárias (ASPAHC), Belém, PA, Brasil

Este trabalho acadêmico (Trabalho de Conclusão de Curso) busca transparecer, bem como compreender a atual conjuntura dos portadores de hemofilia no Brasil, conforme a sua indefensabilidade e fragilidade frente as oportunidades no mercado de trabalho. Trazendo à tona uma profunda reflexão a respeito da vulnerabilidade que portador de hemofilia ainda é submetido e afetado, quando colocado em concorrência com outras pessoas que não sofrem com a doença e seus problemas. O embasamento teórico desta empreitada situam-se em artigos científicos, websites, também documentos como cartilhas, slides e pesquisas de instituições, tanto do setor privado quanto do setor público. Além das próprias legislações vigentes em nosso país. A respectiva feitura de conclusão de curso em Bacharel em Direito, sob o tocante tema: “dignidade e trabalho: inclusão da pessoa portadora de hemofilia”, resultou na constatação de uma real insuficiência quanto suporte que os portadores da patologia carecem, quando o assunto é oportunidades no mercado de trabalho. Sendo um tema inovador e muito bem pontuado tanto em sua elaboração, quanto na sua defesa frente a sua banca examinadora, atingindo quase que a nota máxima. Abordando temáticas não somente relacionadas à os aspectos físicos do cidadão portador da patologia, mas, também enfoques em problemáticas mentais, sociais, familiares, TRABALHISTAS, entre outros. Além disto, este estudo nos coloca em uma profunda meditação quanto ao tema exposto, e nos faz reconsiderar os atuais procedimentos a que são expostos os portadores de hemofilia no Brasil, trazendo uma óptica mais ampla quanto a doença e seus problemas, não se prendendo somente aos embaraços vividos dentro dos hospitais e suas metodologias, mas sim, apontando outras situações que também precisam de tratamentos e cuidados, para que o hemofílico viva uma vida feliz e íntegra, conforme os preceitos e garantias fundamentais previstos em nossa Constituição Federal de 1988. Utilizando-se de analogias bem empregadas e os próprios textos da lei, a tese desenvolvida e defendida parte dos estudos e na compreensão de o que de fato é a hemofilia, seus tipos, suas gravidades, seus tratamentos e também as suas inevitáveis complicações. Posteriormente, dirigindo-se para os aprendizados concernentes as atuais legislações, e seus conceitos para os casos concretos. Abordando à fundo com clareza e precisão a lei nº 13.146/15, a nossa Lei Brasileira de Inclusão (LBI), juntamente com o que é observado com prudência nos textos da lei no âmbito constitucional. Ao fim das teses e ponderações a cerca do tema, torna-se notável que o portador de hemofilia no Brasil carece de equidade no que se refere as oportunidades para sua vida laboral. Faz-se compreender a imensa necessidade trazer para estas pessoas uma paridade mais efetiva para este problema em debate, assim, pondo um fim aos pontos que tornam os portadores da patologia mais suscetíveis as injustiças. E assim, conclui-se

que, há uma necessidade de dar a essas pessoas o que elas precisam, de modo que assim todos tenham realmente, acesso às mesmas oportunidades, para que assim possam viver de forma digna e honrada, conforme é garantido pela Constituição Federal para todos os cidadãos brasileiros, sem distinções!

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.848>

DEFICIÊNCIA DE FATOR V NA INFÂNCIA: UM DISTÚRBO HEREDITÁRIO RARO

MES Oliveira^a, GA Rabello^a, GM Cabral^a,
HS Mendonça^a, CEE Velano^b

^a Universidade José do Rosário Vellano, Alfenas,
MG, Brasil

^b Centro de Oncologia da Santa Casa de Alfenas,
Alfenas, MG, Brasil

Introdução: A deficiência de Fator V (FV) é um distúrbio hemorrágico raro de etiologia hereditária ou adquirida, que apresenta incidência de 1/1.000.000, o que a torna pouco descrita na literatura. **Objetivos:** Relatar um caso de deficiência de FV em um paciente pediátrico do sexo masculino, com alterações clínicas e laboratoriais sugestivas de distúrbio de coagulação, bem como debater o processo de diagnóstico e tratamento. **Material e métodos:** O presente estudo corresponde a um relato de caso elaborado a partir de dados obtidos em prontuário médico e anamnese dirigida. **Relato de caso:** Paciente do sexo masculino com história prévia de epistaxe recorrente e equimoses generalizadas aos mínimos traumas desde os primeiros anos de vida, até então não investigadas. Aos 6 anos, achados laboratoriais constataram alterações no coagulograma, com aumento do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa = 102,4 segundos), do tempo de protrombina (TP = 46,4 segundos) e da Relação Normalizada Internacional (RNI = 4,82) e diminuição da atividade de protrombina (12%). Na investigação complementar destacou-se a significativa redução na atividade do FV, correspondente a 3,31% (valor de referência: 50-150%). Também foram avaliados o Fator de Von Willebrand, marcadores de função e lesão hepática e os inibidores de fatores de coagulação, que não apresentaram alterações. Não há relato de quadro semelhante ou consanguinidade na família. Foi submetido a tratamento diário com Ácido Tranexâmico, associado a mudanças no estilo de vida, com melhora significativa do quadro. **Discussão:** A investigação da deficiência de FV é iniciada a partir da suspeita clínica, com a identificação de sinais típicos dos distúrbios de hemostasia secundária, que envolvem desde hematomas e sangramento recorrente de mucosas, até quadros mais graves de hemorragia intracraniana, gastrointestinal e hemartrose. Nesse distúrbio, a via comum da cascata de coagulação é afetada e, portanto, é observado um prolongamento no TP e no TTPa. Com a definição da disfunção na via comum, é necessário prosseguir a investigação com a verificação dos níveis dos fatores que a compõem, como o fator II, V e X. Uma vez constatada a redução dos níveis de FV, o quadro pode ser classificado em deficiência leve (> 10%), moderada (entre 1% e 10%) e grave (< 1%), estando o paciente em

questão classificado como deficiência moderada. O rastreio de inibidores do FV também é importante para determinar a origem do quadro de sua baixa atividade, sua presença pode estar associada ao uso de medicamentos, doenças autoimunes, infecções e neoplasias. Como ainda não existe concentrado de FV comercialmente disponível, o tratamento se baseará na severidade da doença, que em casos leves consiste no uso de antifibrinolíticos, como o Ácido Tranexâmico, e nos graves é necessário o uso de plasma fresco congelado. **Conclusão:** Por se tratar de uma condição potencialmente fatal quando complicada e causar grande impacto na vida dos portadores, faz-se necessária a elaboração de novos estudos que promovam uma melhor qualidade diagnóstica e terapêutica do quadro.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.849>

CONTROLE DE SANGRAMENTO APÓS MUDANÇA PARA O EMICIZUMABE: EXPERIÊNCIA DE VIDA REAL NO HEMOCENTRO COORDENADOR DE SANTA CATARINA

PJM João^{a,b}, P Eickhoff^{a,b}, MTC Rodrigues^{a,b},
BMB Bregagnollo^{a,b}, VJ Ferreira^{a,b}, A Beretta^b,
G Genovez^b, RM Camelo^c, J Alvares-Teodoro^c,
JSS Ferreira-Filho^b

^a Centro de Pesquisas Oncológicas de Santa
Catarina (CEPON), Florianópolis, SC, Brasil

^b Centro de Hematologia e Hemoterapia de Santa
Catarina (HEMOSC), Florianópolis, SC, Brasil

^c Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de
Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

Introdução: A hemofilia A é uma coagulopatia hereditária rara, causada pela deficiência do fator VIII (FVIII) da coagulação. Ela é caracterizada por sangramentos espontâneos, principalmente articulares, ou após pequenos traumas. O tratamento é feito com a reposição do FVIII deficiente tanto para controlar (episódico) como para evitar sangramentos (profilaxia). No entanto, 20% a 30% das pessoas com hemofilia A desenvolvem anticorpos neutralizantes anti-FVIII (inibidor). O inibidor impede a atividade pró-coagulante do FVIII, aumentando a frequência e a gravidade dos sangramentos. Para erradicar o inibidor, recomenda-se a imunotolerância (IT), que consiste na infusão frequente de FVIII para abolir a resposta imunológica contra o FVIII infundido. Porém, por volta de 30% das pessoas com hemofilia A e inibidor (PcHAi) submetidas à IT não têm sucesso e permanecem com inibidor. No Brasil, o Ministério da Saúde recomenda emicizumabe para profilaxia contra sangramentos em PcHAi que falharam a IT. Emicizumabe é um anticorpo monoclonal biespecífico que mimetiza o efeito pró-coagulante do FVIII, mas não sofre o efeito neutralizante dos inibidores. **Objetivo:** Avaliar o perfil de sangramento de PcHAi que falharam a IT e iniciaram uso de emicizumabe. **Metodologia:** Dados sociodemográficos, sobre hemofilia A e seu tratamento foram coletados a partir dos prontuários. As avaliações de sangramentos tratados foram feitas no ano anterior e durante o primeiro ano de uso

do emicizumabe. Finalmente, avaliamos a presença de anticorpos anti-emicizumabe e eventos trombóticos. **Resultados:** Foram incluídas 3 PcHAi do sexo masculino que falharam a IT e possuíam inibidor de alta resposta. As idades ao início do emicizumabe eram 8, 9 e 42 anos e todos estavam recebendo agentes de bypass. As taxas anuais de sangramento antes do início do emicizumabe variaram de 1 a 3 sangramentos por ano (2 sangramentos espontâneos e 5 sangramentos pós-traumáticos). Apenas 1 PcHAi apresentou zero sangramento espontâneo. Todas as PcHAi receberam um ataque de emicizumabe de 3 mg/kg por semana por 4 semanas, seguido de manutenção de 3 mg/kg a cada duas semanas. No momento da escrita deste resumo, o tempo de uso de emicizumabe variou entre 365 e 556 dias. Ao longo do primeiro ano de uso do emicizumabe, as taxas anuais de sangramento variaram de 0 a 1 sangramento por ano (0 sangramento espontâneo e 2 sangramentos pós-traumáticos). Todas as PcHAi tiveram zero sangramento espontâneo. Todos os sangramentos foram tratados com fator VII recombinante ativado. Não houve suspeita de desenvolvimento de anticorpo anti-emicizumabe ou de eventos trombóticos durante o período de avaliação. **Conclusão:** A profilaxia com emicizumabe se mostrou efetiva e segura devido ao seu efeito hemostático sustentado com a redução da taxa anual de sangramento.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.850>

MELHORA DA SAÚDE MÚSCULO-ESQUELÉTICA DE UMA CRIANÇA COM HEMOFILIA A GRAVE E INIBIDOR APÓS INÍCIO DO EMICIZUMABE: RELATO DE CASO

G Genovez ^a, RM Camelo ^b, J Alvares-Teodoro ^b, CO Kurimori ^a, A Beretta ^a, RR Iop ^a, JSS Ferreira-Filho ^a

^a Centro de Hematologia e Hemoterapia de Santa Catarina (HEMOSC), Florianópolis, SC, Brasil

^b Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

Introdução: Hemofilia A é uma doença hemorrágica rara caracterizada por sangramentos intra-articulares espontâneos, devido à deficiência do fator VIII da coagulação. O sangue intra-articular provoca uma reação inflamatória capaz de causar alterações na cartilagem, no osso subcondral e na sinóvia. O uso de fator VIII para tratar (sob demanda) ou evitar (profilaxia) sangramentos pode causar o desenvolvimento de anticorpos neutralizantes anti-fator VIII, o que impede o seu efeito hemostático. Em consequência, pessoas com hemofilia A e inibidor têm sangramentos em maior frequência e com maior gravidade do que as pessoas com hemofilia A sem inibidor. A terapia com emicizumabe, um anticorpo monoclonal biespecífico que mimetiza o fator VIII sem interferência do inibidor, tem mostrado uma redução importante dos sangramentos espontâneos, principalmente intra-articulares. No entanto, pouco tem sido descrito sobre os efeitos da profilaxia com emicizumabe sobre a saúde músculo-esquelética em pessoas com hemofilia A e inibidor. **Objetivo:** Descrever o impacto da profilaxia com emicizumabe sobre a saúde

músculo-esquelética, em uma pessoa com hemofilia A e inibidor. **Metodologia:** Revisamos o prontuário em busca de informações sobre a saúde músculo-esquelética em uma criança com hemofilia A e inibidor em profilaxia com emicizumabe. Comparamos os resultados com as avaliações realizadas antes do início do emicizumabe. Utilizamos o Escore de Saúde Articular na Hemofilia (HJHS) e a goniometria (amplitude de movimento). **Resultados:** Avaliamos uma criança (masculino) com diagnóstico de hemofilia A grave aos 11 meses. Iniciou-se profilaxia primária com fator VIII recombinante. No entanto, desenvolveu inibidor de alta resposta com 13,5 meses. Imunotolerância foi iniciada com 2 anos e durou 3,5 anos com falha. Depois da imunotolerância, manteve-se profilaxia primária com complexo protrombínico parcialmente ativado. Iniciou-se emicizumabe aos 8 anos de idade com uma dose de ataque de 3 mg/kg/semana, ao longo de 4 semanas, seguida de manutenção de 3 mg/kg a cada 2 semanas. Na data deste resumo, ele recebe emicizumabe há 1,5 ano. Antes do início da profilaxia com emicizumabe, a criança tinha uma articulação alvo (joelho direito). Nesse momento, o HJHS para o joelho direito foi 10. A goniometria mostrou uma amplitude de movimento de 125° (flexão) e 25° (extensão). Após 1,5 ano de profilaxia com emicizumabe, o HJHS para o joelho direito foi 4. Uma nova goniometria mostrou uma amplitude de movimento de 140° (flexão) e -8° (extensão). A marcha global não foi avaliada. A avaliação do joelho direito realizada por ultrassom (HEAD-US) mostrou afilamento condral na faceta lateral da tróclea, acometendo menos de 25% da superfície (1 ponto). Osso subcondral e sinóvia se encontravam normais. **Conclusão:** No caso que descrevemos, houve uma melhora da saúde músculo-esquelética após o início da profilaxia com emicizumabe.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.851>

A USABILITY STUDY ASSESSING HANDLING AND PREFERENCE OF THE CONCIZUMAB PEN-INJECTOR IN PATIENTS WITH HAEMOPHILIA AND CAREGIVERS

NK Rasmussen ^a, B Berg ^a, JS Neergaard ^a, S Shah ^b, G Ter-Borch ^a, T Sparre ^a, GG Fabbron ^c

^a Novo Nordisk A/S, Søborg, Denmark

^b Novo Nordisk Inc., Plainsboro, United States

^c Novo Nordisk Brasil, São Paulo, Brazil

Introduction: Concizumab is a once-daily prophylactic treatment in development for haemophilia A or B with or without inhibitors, and it is potentially the first treatment for haemophilia patients to be delivered subcutaneously using a pre-filled, multi-dose pen-injector with a 4 mm, 32 G needle. **Aims:** To assess handling of the concizumab pen-injector and to assess the patient and caregiver preference of the concizumab pen-injector compared with current injection systems used to administer treatment for haemophilia. **Methods:** Adult and adolescent patients with haemophilia A or B with or without inhibitors and caregivers currently administering factor replacement or factor VIII (FVIII) mimetic therapy were included. After being trained, participants independently

prepared and performed all injection steps and administered an injection into an injection pad. Time to train, time to prepare and inject, and the number of complete injections were measured. Participants evaluated handling and preference via the Haemophilia Device Handling and Preference Assessment Questionnaire (HDHPA). **Results:** 80 participants were included (44 adults, 21 adolescents, and 15 caregivers; 51% factor, 49% FVIII mimetic therapy). The average time to train was 7min49s, the average time to prepare and inject was 1min21s, and 96% complete injections were achieved. 98% (95% confidence interval [CI] 91–100%) of participants found the concizumab pen-injector ‘easy’ or ‘very easy’ to use. 96% (95% CI 89–99%) reported that the concizumab pen-injector was ‘easier’ or ‘much easier’ to use compared to their existing device. 88% (95% CI 78–94%) reported a preference for the concizumab pen-injector, 4% (n = 3) reported a preference for their existing device, and 9% (n = 7) reported ‘no preference’. **Discussion/Conclusion(s):** Patients and caregivers found the concizumab pen-injector easy to learn how to use and easy to use. Most participants reported a preference for the pen-injector compared with their current injection system.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.852>

HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH HEMOPHILIA A OR B WITH INHIBITORS ON CONCIZUMAB PROPHYLAXIS: RESULTS FROM THE PHASE 3 EXPLORER7 STUDY

AD Shapiro^a, A Abraham^b, S Linari^c,
JS Neergaard^d, J Odgaard-Jensen^d, JTT Zaw^d,
H Tran^e, GG Fabbro^f

^a Indiana Hemophilia & Thrombosis Center,
Indianapolis, United States

^b Department of Haematology, Christian Medical
College, Vellore, India

^c Center for Bleeding Disorders and Coagulation,
Department of Oncology, Careggi University
Hospital, Florence, Italy

^d Novo Nordisk A/S, Søborg, Denmark

^e Haemophilia Treatment Centre, The Alfred
Hospital, Melbourne, Australia

^f Novo Nordisk Brasil, São Paulo, Brazil

Introduction: Concizumab is a humanised, monoclonal anti-tissue factor pathway inhibitor antibody. In explorer7, a phase 3 study (NCT04083781), patients with haemophilia A or B with inhibitors (HAWI/HBWI) received once-daily subcutaneous prophylactic treatment with concizumab for prevention of bleeding episodes. Here, we present data on patient-reported health-related quality of life (HRQoL) after concizumab treatment for 24 weeks in explorer7. **Methods:** Male patients aged ≥ 12 years (n = 133) were randomised to no prophylaxis (arm 1) or concizumab (arm 2) or assigned to non-randomised concizumab arms (arms 3 or 4). All patients could complete the 36-item Short Form Health Survey (SF-36v2) and patients

≥ 17 years could complete the Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults (Haem-A-QoL) at Weeks 0, 4, 8, 16 and 24. SF-36v2 health scales “bodily pain” (BP) and “physical functioning” (PF) were analysed as key secondary endpoints. Several patient-reported outcomes recordings were not collected due to technical reasons. Therefore, a post-hoc mixed model for repeated measures (MMRM) was used for analysis. The MMRM analysis included patients from arms 1 and 2 completing the questionnaire at baseline and at least once on the new dosing regimen. **Results:** The estimated treatment difference (ETD) on the SF-36v2 BP scale between arm 1 (n = 9) and arm 2 (concizumab, n = 23) from baseline to Week 24 was 7.0 points (95% CI: -1.6; 15.6). On the PF scale, the ETD was 3.3 points (95% CI: -3.8; 10.4). While BP and PF scores were not significantly different between both arms, the scales “general health”, “mental health”, “role-emotional” and “vitality” showed statistically significant differences in favour of concizumab. The total Haem-A-QoL score was significantly improved in arm 2 (n = 13) compared to arm 1 (n = 4, ETD: -22.6 points [95% CI: -42.5; -2.7]). Significant differences were observed for the domains “feeling”, “treatment”, “view of yourself”, and “sport and leisure”. **Discussion/Conclusion:** Patients on daily subcutaneous concizumab prophylaxis reported better scores on generic (SF-36v2) and disease-specific (Haem-A-QoL) questionnaires compared to patients treated on-demand. The largest ETDs were related to mental and general health. This reflects the potential of concizumab prophylaxis to improve HRQoL in patients with HAWI/HBWI.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.853>

TREATMENT BURDEN AND PATIENT PREFERENCE IN PATIENTS WITH HEMOPHILIA A OR B WITH INHIBITORS ON CONCIZUMAB PROPHYLAXIS: RESULTS FROM THE PHASE 3 EXPLORER7 STUDY

K Hampton^a, P Knoebl^b, J Odgaard-Jensen^c,
O Stasyshyn^d, JTT Zaw^c, JS Neergaard^c,
B Zulfikar^e, GG Fabbro^f

^a Department of Cardiovascular Science, University
of Sheffield, Sheffield, United Kingdom

^b Department of Medicine 1, Division of Hematology
and Hemostasis, Medical University of Vienna,
Vienna, Austria

^c Novo Nordisk A/S, Søborg, Denmark

^d Academy of Medical Sciences of Ukraine, Lviv,
Ukraine

^e Department of Pediatric Hematology/Oncology,
Istanbul University Oncology Institute, Istanbul,
Türkiye

^f Novo Nordisk Brasil, São Paulo, Brazil

Introduction: Concizumab is a humanised, recombinant monoclonal antibody administered to patients with haemophilia A/B with inhibitors (HAWI/HBWI) as a once-daily prophylaxis (PPX) in the phase 3 explorer7 study (NCT04083781).

In the primary analysis, concizumab PPX reduced the annualised bleeding rate for patients with HAwI/HBwI. Subcutaneous (SC) administration of concizumab may contribute to a lower treatment burden compared to intravenous factor replacement therapy. Here, we present data from exploratory on patient-reported treatment burden and patient preference. **Methods:** A total of 133 patients aged ≥ 12 years were either randomised 2:1 to concizumab PPX (arm 2; $n = 33$) or no PPX (arm 1; $n = 19$) or assigned to non-randomised concizumab PPX (arms 3 or 4; $n = 81$). Patients could complete the Hemophilia Treatment Experience Measure (Hemo-TEM) questionnaire at baseline (Week 0) and Week 24 and the Haemophilia Patient Preference Questionnaire (H-PPQ) at Week 24. Analysis of covariance was applied to estimate mean change in Hemo-TEM domain and total scores from baseline to Week 24. The H-PPQ results were analysed descriptively. **Results:** The Hemo-TEM total score improved with concizumab PPX ($n = 19$) from baseline to Week 24 (mean estimate -17.0 points [95% CI: -23.7; -10.3]), but not in patients with no PPX ($n = 6$, mean estimate 3.0 points [95% CI: -9.4; 15.3]). The estimated treatment difference in Hemo-TEM total score between both arms was statistically significant (-19.9 points [95% CI: -34.3; -5.6]; $p = 0.009$). Significant improvements in arm 2 were observed in the domains “injection difficulties”, “interference”, and “emotional impact”. In the H-PPQ questionnaire, 77/99 patients (78%) preferred concizumab over their previous treatment, while only one patient (1%) preferred their previous treatment (16 patients did not respond, and 5 patients had no preference). Of all responding patients, 93% preferred concizumab with the 3 main reasons being “fewer bleeds”(75%), “require less time”(43%), and “less painful to inject”(33%). **Discussion/Conclusion:** A lower treatment burden was observed for daily concizumab PPX with better Hemo-TEM domain and total scores. Lower treatment burden due to SC administration combined with reduced bleeding (especially in HBwI) resulted in a clear patient preference in favour of concizumab over their previous treatment.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.854>

TAXAS ANUALIZADAS DE SANGRAMENTO DURANTE O PRIMEIRO ANO DE PROFILAXIA COM EMICIZUMABE: RESULTADOS PRELIMINARES DO REGISTRO NACIONAL DE EMICIZUMABE (PROJETO EMCASE)

LCM Henriques, RM Camelo, J Alvares-Teodoro

Faculdade de Farmácia (FAFAR), Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

Introdução: O emicizumabe é um anticorpo biespecífico recomendado para profilaxia contra eventos hemorrágicos em pessoas com hemofilia A sem (PcHA) ou com inibidores (PcHAi). O Estudo EMCASE é um registro de PcHA/PcHAi em profilaxia com emicizumabe no Brasil. **Objetivos:** Avaliar as taxas anualizadas dos sangramentos (TAS) tratados um ano

antes e durante o primeiro ano de profilaxia com emicizumabe. **Metodologia:** PcHA/PcHAi em profilaxia com emicizumabe foram convidadas em cada Centro de Tratamento de Hemofilia (CTH) participante. Dados clínicos do tratamento anterior (12 meses) e durante (12 meses) a profilaxia com emicizumabe foram coletados. Os sangramentos foram classificados em espontâneos (traumatismo não determinado), pós-traumáticos e causa desconhecida, e contabilizados apenas se receberam algum tratamento para hemostasia. A TAS total correspondeu ao somatório dos sangramentos tratados ao longo do tempo, transformando-se para um período de 365,25 dias (anualização). **Resultados:** Um total de 45 PcHA ($n = 8$) e PcHAi ($n = 37$) registradas em 11 CTH tinham pelo menos 1 ano de profilaxia com emicizumabe. Desse total, 31/40 (77%) tinham hemofilia A grave. Imunotolerância foi realizada em 32/45 (71%), sendo 1 caso de sucesso. Antes de iniciar o emicizumabe, 35/44 (80%) PcHA/PcHAi estavam em profilaxia, 9/44 (20%) recebiam exclusivamente tratamento episódico (todas PcHAi) e 37/45 (82%) recebiam agentes de bypass. A idade mediana no início do emicizumabe foi 10 anos (intervalo 1-71). Apenas 1 PcHA/PcHAi não recebeu ataque de emicizumabe, enquanto o restante recebeu 3 mg/kg/semana, ao longo de 4 semanas. O esquema de manutenção mais prescrito foi 1,5 mg/kg/semana (40/43; 93%). A duração mediana da profilaxia com emicizumabe foi 1,8 ano (intervalo 1,1-3,5). Para PcHA, o número total de eventos hemorrágicos tratados reduziu de 26 (12 pós-traumáticos) para 1 (1 pós-traumático), a mediana (amplitude) da TAS-total reduziu de 2 (0-11) para 0 (0-1) e o número de PcHA com zero sangramento aumentou de 2/8 (25%) para 7/8 (88%). Entre todas as PcHAi, o número total de eventos hemorrágicos tratados reduziu de 154 (65 pós-traumáticos) para 12 (8 pós-traumáticos), a mediana (amplitude) da TAS-total reduziu de 3 (0-16) para 0 (0-2) e o número de PcHAi com zero sangramento aumentou de 8/37 (22%) para 28/37 (76%). Entre PcHAi em profilaxia, o número total de eventos hemorrágicos tratados reduziu de 82 (39 pós-traumáticos) para 6 (5 pós-traumáticos), a mediana (amplitude) da TAS-total reduziu de 3 (0-16) para 0 (0-2) e o número de PcHAi com zero sangramento aumentou de 8/28 (29%) para 23/28 (82%). Não foram relatados eventos adversos. **Conclusão:** TAS-total foi reduzida durante a profilaxia com emicizumabe, em comparação com a profilaxia anterior com PcHA e com o tratamento anterior em PcHAi. **Demais autores:** Tatyane Oliveira Rebouças e Luany Elvira Mesquita Carvalho (HEMOCE); Sandra Sibebe de Figueiredo e Edilma Silva Casaretto (HEMOÍBA); Melissa Palis Santana (HEMOPI); Clarissa Barros Ferreira e Adriana Celia Luz (HEMORGS); Elaine Posener (HEMOSE); Francine Campoy e José Sávio Santos Ferreira Filho (HEMOSC); Paula Cella Giacometto (HEMEPAR, UEM); Ana Maria Vanderlei, Íris Maciel Costa, Neuza Cavalcanti de Moraes Costa e Tânia Maria Rocha Guimarães (HEMOPE); Fátima Amaral Souto (HEMOBA); Carolina Freire da Gama Costa (Clínica Humaninhos); Alexandra Vilela Gonçalves (HEMOGO); Rafael Lucas de Assis Ferreira e Melina Belintani Swain (FHB).

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.855>

EMICIZUMABE COMO TRATAMENTO PREVENTIVO DE SANGRAMENTO EM PACIENTE COM HEMOFILIA A GRAVE: UM RELATO DE CASO CLÍNICO

EO Coelho ^a, MDC Assunção ^b, JS Cristino ^b, JFM Melo ^a, EO Coelho ^c, FLR Bandeira ^d

^a Universidade Paulista (UNIP), São Paulo, SP, Brasil

^b Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus, AM, Brasil

^c Universidade Nilton Lins (UNL), Manaus, AM, Brasil

^d Centro Universitário do Norte (Uninorte), Manaus, AM, Brasil

Introdução: A hemofilia é uma doença hereditária que impede a coagulação adequada do sangue. É causada pela diminuição da atividade do fator VIII (hemofilia A) ou do fator IX (hemofilia B). Os pacientes hemofílicos carregam uma alta morbidade que influencia significativamente a qualidade de vida dos afetados. Essas complicações são agravadas quando há o desenvolvimento de aloanticorpos neutralizantes contra o fator VIII. Surge então a necessidade da aplicação de terapêuticas que visem melhorar a saúde e o bem-estar dos pacientes inclindo a prevenção de sangramento e danos nas articulações. **Objetivo:** Descrever um caso clínico de um paciente diagnosticado com hemofilia A grave que está em tratamento com emicizumabe. **Método:** Trata-se de um relato de caso clínico de um paciente diagnosticado com hemofilia A grave que iniciou tratamento em novembro de 2021 com Emicizumabe e realizamos uma comparação entre a prevalência de internações por sangramento no ano anterior e no ano seguinte ao tratamento específico com essa medicação que é um anticorpo monoclonal humanizado usado para restaurar o processo de coagulação sanguínea. **Resultado:** O paciente apresentava perfil de sangramento muito grave e exibiu recorrência de inibidor mesmo após indução de imunotolerância e devido a isso iniciou tratamento profilático com Emicizumabe, sendo a única pessoa atualmente a receber esse medicamento no Hemocentro do Amazonas, tendo apresentado resposta surpreendentemente rápida. Antes do tratamento ocorreram 12 episódios de sangramento e 2 internações e após o início do Emicizumabe houve apenas 2 episódios de sangramento que ocorreram devido a procedimentos odontológicos. **Discussão:** A partir de 2021, foi aprovado no Brasil o uso do Emicizumabe, um anticorpo monoclonal que consegue ativar a cascata da coagulação mesmo sem a presença do fator VIII, para pacientes com hemofilia A e inibidor contra o fator VIII que apresentaram falha no tratamento de Imunotolerância. As respostas apresentadas pelos pacientes com esse tratamento até agora e os dados da literatura sugerem uma evolução extremamente favorável para casos de difícil controle como o do presente caso clínico. **Conclusão:** Surpreendeu a rápida resposta apresentada pelo paciente mesmo ainda na fase de ataque da droga, haja visto o perfil de hemorragias graves dele. Nota-se que em pacientes com hemofilia o uso do emicizumabe demonstra resultados satisfatórios em termos de segurança e prevenção de sangramento.

LESÃO DE ANTÓPOL-GOLDMAN EM HEMOFÍLICO B GRAVE: RELATO DE CASO

P Eickhoff ^a, PJM João ^a, MTC Rodrigues ^a, BMB Bregagnollo ^a, VJF Corrêa ^a, AL Emrich ^a, LET Souza ^a, PC Jericó ^a, C Piaia ^{a,b}, VKB Franco ^{a,b}

^a Centro de Pesquisas Oncológicas de Santa Catarina (CEPON), Florianópolis, SC, Brasil

^b Centro de Hematologia e Hemoterapia de Santa Catarina (HEMOSC), Florianópolis, SC, Brasil

Introdução: A Lesão de Antopol-Goldman (LAG) é uma condição benigna rara, caracterizada por hematoma ou hemorragia subepitelial da pelve renal, podendo envolver os cálices renais e o ureter proximal. As manifestações clínicas mais comumente encontradas são hematúria macroscópica e dor lombar aguda unilateral. A Hemofilia B é uma doença hemorrágica hereditária ligada ao cromossomo X, definida pela deficiência de fator IX e consequente alteração da hemostasia secundária. Relatamos um caso de LAG em paciente portador de Hemofilia B grave. **Material e método:** Revisão retrospectiva do prontuário médico. **Resultado:** Homem, 22 anos, portador de Hemofilia B grave com inibidor, sem outras comorbidades. Histórico hemorrágico relevante: síndrome compartimental em membro inferior direito devido hematoma, pseudotumor hemofílico em cotovelo esquerdo e hemartroses recorrentes em tornozelos. Em uso de profilaxia terciária. Presença de inibidor do fator IX, com pico em 102,4 Unidades Bethesda (UB)/mL em 2013, sendo submetido a protocolo de imunotolerância experimental em 2014, com erradicação inicial do inibidor e sem síndrome nefrótica. Em 2022, apresentou dor lombar à direita, com hematúria macroscópica associada. Negou trauma abdominal e calculose renal prévia. Realizados exames de imagem (ultrassonografia de aparelho urinário e tomografia de abdome) que evidenciaram dilatação pielocalicinal no rim direito, havendo conteúdo hiperdenso de aspecto hemático, sem calculose renal, hidronefrose ou alteração de ureter. Na ocasião, foi novamente detectado inibidor do fator IX em baixos títulos (1,45 UB/mL). Paciente recebeu hidratação venosa vigorosa por 48h e, por não haver resolução, foi administrado Fator IX 5.000UI a cada 12 horas por 3 dias, apresentando resolução da hematúria em 2 dias. Manteve profilaxia terciária, sem recorrência do quadro. Realizada tomografia de controle após alta hospitalar, que evidenciou resolução do conteúdo hemático. **Discussão:** A LAG pode estar relacionada à trauma, malformação congênita, trombocitopenia, hemofilia, ou não ter uma etiologia bem definida, sendo mais comum em idosos. A tomografia computadorizada é superior à ultrassonografia, e seus achados geralmente são discretos, englobando lesões hiperdensas que podem mimetizar tumores renais, levando à nefrectomia e outros procedimentos invasivos desnecessários. Deve ser manejada de forma conservadora, com correção da provável causa subjacente e exame de imagem para controle em 1 a 3 meses, conforme relato de casos da literatura. A embolização arterial foi relatada em casos em que a lesão é refratária a medidas conservadoras. **Conclusão:** Descrevemos um caso de um jovem com Hemofilia B com quadro clínico e radiológico sugestivo de LAG, que não possuía outros fatores

predisponentes além da doença hemorrágica hereditária, e que respondeu à terapia com reposição do fator deficiente com resolução da hematúria e das alterações tomográficas em imagem de controle. Neste caso, por ser o paciente sabidamente hemofílico, o diagnóstico diferencial foi assertivo. Apesar de raro, é necessário incluir a LAG como diagnóstico diferencial nestes pacientes, a fim de evitar intervenções desnecessárias e que possam causar maior morbimortalidade.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.857>

AFIBRINOGENEMIA E ISQUEMIA ARTERIAL CRÍTICA: RELATO DE CASO

VOC Rocha^a, RS Martins^a, L Miloni^a,
M Krasilchik^b, EM Chaves^a, CMS Pinto^a,
SV Antunes^a

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

^b Hospital Santa Marcelina, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: Afibrinogenemia congênita é distúrbio hemorrágico autossômico recessivo raro, caracterizado pela ausência de fibrinogênio detectável. Paradoxalmente, os pacientes podem apresentar episódios hemorrágicos e fenômenos trombóticos arteriais e venosos. A terapia antitrombótica ideal nesses pacientes é desconhecida. **Objetivo:** Relatar caso de portadora de afibrinogenemia que evoluiu com isquemia arterial crítica distal de membros inferiores (MMII) e necessidade de anticoagulação. **Relato de caso:** Paciente feminina, 39 anos, portadora de afibrinogenemia, em tratamento sob demanda, sem reposição recente. Iniciou quadro de cianose fixa de 3°, 4° e 5° pododáctilos esquerdos (PDE), com dor e queimação local, pulsos periféricos presentes. Pela queixa, iniciada Rivaroxabana na dose de 10 mg/dia, por 30 dias, com complicações hemorrágicas (sangramento uterino anormal e gengivorragia) apesar da reposição de fibrinogênio. Suspensa anticoagulação com piora do quadro. Foi internada e realizou Ultrassonografia doppler, angiotomografia de MMII, sem oclusão arterial de grandes, médios ou pequenos vasos. A investigação de anticorpo antifosfolípide, bem como perfil reumatológico foi negativa. Iniciada corticoterapia com prednisona 1 mg/kg/dia, além de AAS 100 mg/dia pela suspeita de vasculite. Evoluiu com piora de cianose em todos os PDE e lesões ulcerativas necróticas com infecção secundária no 5° PDE. Pela progressão e sem confirmação de doença arterial ou reumatológica, retomou-se a anticoagulação com Rivaroxabana na dose de 2,5 mg 12/12h associada a AAS 100 mg/dia pela possibilidade do fenótipo trombótico associado à afibrinogenemia, com melhora progressiva de cianose e dor em extremidades. Associada profilaxia com concentrado de fibrinogênio na dose de 2 g a cada 7 dias, sem intercorrências hemorrágicas, além de manutenção da anticoagulação considerando a evolução clínica favorável. **Discussão:** As manifestações clínicas dos distúrbios hereditários quantitativos do fibrinogênio (DHQF) são bastante heterogêneas, com três fenótipos clínicos: hemorrágico, trombótico ou assintomático. No fenótipo trombótico, apesar de mais raro, os baixos níveis de fibrinogênio não compensam o estado de

hipercoagulabilidade. Os estudos mostram relação entre as mutações genéticas e o fenótipo clínico, sobretudo nas mutações no gene da cadeia beta do fibrinogênio, além dos mecanismos compensatórios relacionadas aos baixos níveis deste. Nos DHQF existem níveis aumentados de trombina na circulação pela própria falta do substrato e esta também pode permanecer por mais tempo livre no plasma devido à ausência de inativação pela fibrina, podendo ocasionar fenômenos trombóticos. **Conclusão:** O manejo das complicações tromboembólicas ainda não está estabelecido, segue sendo desafiador e a escolha tem base no perfil clínico do paciente, balanceando o risco de sangramento e a progressão da trombose. O conceito de que portadores de coagulopatias hereditárias não tem predisposição a fenômenos tromboembólicos tem sido revisto, seja pela melhoria dos tratamentos, seja pela longevidade alcançada, o que demanda a necessidade de maiores estudos que poderão guiar a conduta nesta população.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.858>

ASSOCIAÇÃO ENTRE A PRESENÇA DE EVENTO TROMBÓTICO E VARIÁVEIS DEMOGRÁFICAS, DE ESTILO DE VIDA E CLÍNICAS EM PACIENTES COM NEOPLASIAS MALIGNAS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL – RESULTADOS PRELIMINARES

VC Veiga^a, FR Moraes^a, SV Peres^a,
TLVDP Ostolin^a, CAF Yamada^a,
GNR Batistella^b, CA Clara^c,
FEA Chaddad-Neto^a, AM Baeta^a,
AB Cavalcanti^b

^a A Beneficência Portuguesa de São Paulo (BP), São Paulo, SP, Brasil

^b HCor - Associação Beneficente Síria, São Paulo, SP, Brasil

^c Hospital de Amor/Hospital de Câncer de Barretos, Barretos, SP, Brasil

Introdução/Objetivos: Avaliar as características demográficas, de estilo de vida e clínicas associadas à presença de evento trombótico em pacientes com neoplasia maligna do sistema nervoso central (SNC). **Materiais e métodos:** Trata-se de um estudo multicêntrico do tipo coorte conduzido em cinco hospitais do Brasil com 177 adultos com neoplasia maligna do SNC de ambos os sexos diagnosticados entre início de 2021 a julho de 2023. Dados de prontuários foram analisados descritivamente e expressos em frequências absolutas e relativas, medidas de tendência central e dispersão. Foi analisada associação entre a presença do evento trombótico (qualquer evento sintomático ou incidental nas extremidades superior ou inferior objetivamente confirmados por meio de exame de imagem, exceto trombose de veia esplênica e eventos tromboembólicos arteriais) com as variáveis independentes através do Qui-quadrado, teste exato de Fisher e Mann-Whitney. Por fim, o Risco Relativo (RR) foi utilizado como medida de efeito. **Resultados:** A amostra foi composta majoritariamente por homens (n = 105; 60,7%). A média de idade foi de 52

anos (DP = 15,9). A prevalência de tabagismo, elitismo e obesidade foi 13,8%, 12,5% e 24,6%, respectivamente. A prevalência de eventos trombóticos foi 9,6% (n = 17). Entre os fatores associados ao evento trombótico, pacientes com histórico de trombose venosa profunda apresentaram percentual superior para evento trombótico quando comparados com aqueles sem histórico (50 vs 8,2%; $p < 0,001$ – RR = 2.14). Das características clínicas, pacientes com tumores de grau III e IV, e IDH não mutante tiveram maiores percentuais para eventos trombóticos, porém sem associação significativa ($p > 0,050$). Ao analisar a terapêutica pós-cirúrgica, pacientes que realizaram radioterapia e quimioterapia apresentaram RR = 1,14 (IC95% 1,07 – 1,21) e RR = 1,11 (IC95% 1,02 – 1,20), respectivamente. Quanto ao óbito dos pacientes, 17,9% apresentaram evento trombótico enquanto entre os vivos, 8,5% apresentaram o evento ($p = 0,247$ – RR = 1,11; IC95% 0,93 – 1,33). O tempo de seguimento mediano entre o evento trombótico e o status final foi de 2,8 meses (1 dia a 9 meses) e 3,84 meses (1 dia a 12 meses), respectivamente, para os pacientes que vieram a óbito e vivos ($p > 0,050$). **Discussão:** Nesta amostra preliminar, o estudo indica que pacientes com evento trombótico apresentam maior risco de evoluir a óbito em, aproximadamente, 3 meses pós-evento. Quanto ao histórico de saúde, a presença de trombose venosa profunda prévia e as terapêuticas pós-cirúrgicas associaram-se ao evento trombótico pós-diagnóstico. Embora a associação entre o evento trombótico e a demais características clínicas (i.e., grau tumoral, IDH, dentre outras) não tenha sido significativa, tais achados podem ser atribuídos ao tamanho amostral. **Conclusão:** Em pacientes com neoplasia maligna do sistema nervoso central, os fatores associados ao evento trombótico foram históricos de trombose venosa profunda, realização de radioterapia e quimioterapia.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.859>

SOCIAL RETURN OF INVESTMENT ANALYSIS OF GENE THERAPY FOR HEMOPHILIA IN BRAZIL: STUDY PROTOCOL

DV Pachito^a, J Balardin^b, L Piton^a, R Feitoza^a, PHRF Almeida^a, S Lima^a, F Vicente^a

^a Pfizer Brasil, São Paulo, Brazil

^b Cerner Enviza, São Paulo, Brazil

Objectives: To estimate the social return of investment (SROI) of gene therapy (Tx) for hemophilia A and B in Brazil, and to discuss a framework for measuring social and long-term value of advanced therapy medicinal products (ATMPs). **Methods:** SROI forecast analysis. A conceptual logical model was developed as a first step by a multi-disciplinary team to map (i) main stakeholders; (ii) inputs and outputs expected along the implementation of gene Tx for hemophilia in the Brazilian public health system; and (iii) short-, medium-, and long-term outcomes. This conceptualization is the foundation of the Theory of Change that will underpin the SROI analysis. Patients, family members, and health care professionals (HCPs) were mapped as main stakeholders. Study protocol will be submitted to an Institutional Research Board and

participation will be voluntary and conditioned to informed consent. Patients and family members will be enrolled from patients' associations. One-to-one semi-structured interviews will be carried out using an online platform. Forty stakeholder interviews are planned, with participation of at least 20 patients. Family members and HCPs will account for the other 20 interviews. Theoretical saturation will be assessed through a saturation table and a pre-defined code-book. Questions will address the impact of disease and its treatment on the ability of performing daily life activities and social interactions. The impact of gene Tx on the number of bleedings will be derived from pivotal randomized controlled trials and extrapolated over time. Reduction of health care expenditures related to prophylaxis and complication management will be estimated, as well as the reduction of social security expenditures. Financial proxies will be applied for valuing intangible outcomes. Social value will be calculated by the amount of tangible and intangible earnings multiplied by the respective financial values, with adjustments for attribution, deadweight, and drop off. SROI per dollar invested will be presented as the main study outcome. **Results:** Results are expected to be obtained and presented in scientific Journals by the end of 2024. **Discussion:** There are challenges for valuing ATMPs, including lack of definition and valuation of cure for chronic diseases, approach for qualifying cost-savings compared with current treatments, and choice of perspective. Some frameworks have been developed to address limitations of traditional health technology assessments (HTA) methods, considering the specificities of ATMPs and the limitations of using quality-adjusted life years (QALYs) in some situations. The ISPOR Value Flower accounts for novel value elements, such as severity of illness, value of insurance, value of hope. The generalized risk-adjusted cost-effectiveness (GRACE) approach was developed to account for the adjustment of a willingness-to-pay threshold to untreated illness severity or pre-existing permanent disability, and the differentiation between life expectancy and quality of life across health states. SROI is a comprehensive, well-described method of cost-benefit analysis that considers tangible and intangible outcomes, allowing for the measurement of long-term value from the societal perspective. **Conclusion:** This study will provide evidence on the social value of gene Tx for hemophilia, advancing the methods for valuing ATMPs. Results may support future HTA, along with cost-effectiveness analysis and budget impact analysis.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.860>

WHAT ARE THE PERCEPTIONS AND MOST RELEVANT TREATMENT OUTCOMES REGARDING GENE THERAPY ACCORDING TO PEOPLE WITH HEMOPHILIAS IN BRAZIL? STUDY PROTOCOL FOR A QUALITATIVE PATIENT PREFERENCE STUDY

F Vicente^a, J Balardin^b, L Piton^a, R Feitoza^a, S Lima^a, DV Pachito^a

^a Pfizer Brasil, São Paulo, SP, Brasil

^b Cerner Enviza, São Paulo, SP, Brasil

Introduction: Gene therapies for hemophilias present a new reality for patients and their families. Gaining a better understanding of patient perceptions regarding these therapies may provide insights regarding their willingness to accept them. Moreover, as gene therapies will likely be soon available for hemophilias, health technology assessment decision-making needs to be tailored towards patients' preferences and needs. **Objectives:** To describe a study protocol aimed at understanding patient preferences among people with hemophilias, and their opinions and concerns regarding gene therapies. **Methods:** The protocol for this qualitative study was designed following the general steps described in the PAVING Study (Patient Preferences to Assess Value IN Gene Therapies in Hemophilia). The protocol consisted of (i) a target literature review and (ii) patient relevant information needs and (treatment) attributes identification and ranking. A target literature review of attributes and previous published preference studies will be performed. Participants will be recruited through purposive sampling. Relevance of attributes will be investigated in online one-to-one interviews with up to 20 people with hemophilia A and B. An interview guide for semi-structured interviews was designed. Prior to any questions about gene therapy, participants will receive information regarding the disease, standard of care and gene therapy using an educational tool validated in previous studies to ensure comprehension of the attributes and the gene therapy context. We will translate the educational tool and pilot them with Brazilian participants. Interviews will also cover opinions and concerns of people with hemophilias regarding gene therapies. The selected attributes (from the literature review and interviews) will be included in an exercise, in which participants will rank their top six attributes. Data from answers to open questions will be organized using NVivo and analyzed following framework analysis. Data saturation will be assessed by a saturation table and a documented codebook. Details on the methods and results of the interviews will be reported according to the consolidated criteria for reporting qualitative research (COREQ) checklist. **Results:** Results are expected to be obtained and presented in conferences and scientific peer-reviewed journals by the end of 2024. **Discussion:** This protocol describes the methodological steps to qualitatively elicit and study patient preferences and perspectives in hemophilias. These findings will inform future quantitative patient preference studies (discrete choice and best-worst scaling experiments). **Conclusion:** Results will provide evidence on patient preferences regarding alternatives of care for hemophilias in Brazil. Patient preferences should be considered for decision making related to individual care and to reimbursement and coverage decisions in health systems, along with traditional cost-effectiveness and budget impact analysis. **Acknowledgements:** All authors contributed to the abstract conception and design. All authors read and approved the final manuscript.

HEMOFILIA A GRAVE: RELATO DO 1 CASO DE ARTROPLASTIA TOTAL DE TORNOZELOS REALIZADO EM PORTO ALEGRE

AC Luz, CBF Dametto, GFC Diaz, MLS Paula, CS Barros, PEB Correa, SC Frichembruder

Hemocentro do Estado do Rio Grande do Sul (HEMORGS), Porto Alegre, RS, Brasil

Introdução: A Hemofilia A (HA) é um distúrbio hereditário da coagulação ligado ao cromossomo X. Caracteriza-se pela redução do fator VIII da coagulação, podendo ser classificada em leve (FVIII 5-50%), moderada (FVIII 1-5%) e grave (FVIII < 1%). Nos casos de HA grave (HAG), os sangramentos podem se manifestar espontaneamente, sendo 80% no sistema musculoesquelético, como os sangramentos intra-articulares (hemartroses) e as hemorragias musculares (hematomas). As hemartroses ocorrem com mais frequência nos joelhos, cotovelos e tornozelos. O tratamento indicado é a reposição de FVIII profilática ou sob demanda para tratar os sangramentos. O sangramento recorrente provoca uma hipertrofia sinovial, levando a uma sinovite crônica e consequente degeneração articular. **Objetivo:** Relatar caso de um portador de HAG com artropatia hemofílica nos tornozelos que realizou Artroplastia Total de Tornozelos (ATT) em Porto Alegre, atendido no Hemocentro. **RELATO DO CASO:** Paciente DPP, masculino, 25 anos, HAG, inibidor negativo, diagnóstico psiquiátrico de TOC, prescrição de profilaxia secundária 3 vezes por semana desde 05/2014, sem adesão adequada, com história de hemartrose de repetição nos cotovelos e tornozelos desde a infância. Em 2008 consulta com ortopedista que avaliou os tornozelos e diagnosticou estágio I de Arnold, amplitude de movimento (ADM) do tornozelo direito (TD): dorsiflexão (DF) 25° e flexão plantar (FP) 30°, tornozelo esquerdo: DF 30° e FP 22°, indicou fisioterapia por 90 dias, se não apresentar boa evolução, encaminhar para radioossinoviórtese. Não aderente ao tratamento fisioterapêutico, não retornou no ortopedista. Em decorrência dos problemas psiquiátricos o paciente nunca teve acompanhamento regular com a equipe multidisciplinar do Hemocentro, com o passar do tempo e sem realizar a profilaxia regularmente, os tornozelos apresentaram piora, aumento da dor, limitação da amplitude de movimento e dificuldade na marcha. Em 2018 nova consulta com ortopedista várias infiltrações de corticoide (CTC) nos tornozelos e teve indicação de ATT direito, reiniciou a fisioterapia. Procurou outros médicos, fez tratamento com medicina regenerativa com células tronco nos 2 tornozelos. Em janeiro de 2022 realizou artroplastia no tornozelo direito, prótese tibio-talar, osteotomia do calcâneo e alongamento de tendão, 30 dias imobilizado com tala gessada, substituída por robofoot por mais 1 mês, em março reinicia a fisioterapia diária, ADM de DF 21° e FP 10°, mas ainda referia dor na região do calcâneo D e na articulação subtalar, ortopedista prescreve pregabalina e indica terapia por ondas de choque, realizadas 3 aplicações. Em agosto nova cirurgia para retirada dos parafusos do calcâneo D, ainda apresentando dor na subtalar, já com indicação de realizar artrodese no futuro, nova infiltração

CTC em setembro, boa adesão a fisioterapia com ganho de ADM (DF 24°/FP 11°), mas apresenta queixa de dor e limitação da ADM (DF 14°/FP 9°) no tornozelo esquerdo (TE). Revisão com ortopedista em outubro que indica artroplastia no TE, realizada em março 2023, prótese tíbio-talar, osteotomia calcâneo e alongamento de tendão, inicia fisioterapia em abril, com menor aderência ao tratamento, mas evoluindo bem até o momento. **Discussão:** A Artroplastia Total dos Tornozelos apresentou um bom resultado até agora, o paciente apresenta melhora na marcha, ganho de ADM e relata grande melhora na qualidade de vida.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.862>

PSEUDOTUMOR DE RETROPERITÔNIO EM PACIENTE COM HEMOFILIA A – RELATO DE CASO

M Castro ^a, MDC Gonçalves ^a, FB Patricio ^a,
CC Miranda ^a, IS Barbosa ^a, ACB Edir ^a,
JC Faccin ^a, CS Lorenzato ^b, SNB Lopes ^a

^a Complexo Hospital de Clínicas (CHC),
Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba,
PR, Brasil

^b Centro de Hematologia e Hemoterapia do Paraná
(HEMEPAR), Curitiba, PR, Brasil

Objetivo: Descrever um caso de manejo de pseudotumor de retroperitônio em paciente com Hemofilia A grave. **Caso clínico:** Paciente masculino, 52 anos, portador de Hemofilia A grave em uso de profilaxia com concentrado de Fator VIII plasmático 2500UI 3 vezes na semana, procura atendimento por hematoma volumoso em região femoral direita. Exame de ressonância magnética realizado há 2 meses mostrava hematoma expansivo no ventre do ilíopsoas se estendendo ao compartimento anterior da coxa com volume estimado de 1760 cm³. Evoluiu sem melhora no período, com nova ressonância magnética mostrando lesão expansiva, heterogênea, lobulada e multisseptada se estendendo da fossa ilíaca direita até a diáfise distal do fêmur direito, com volume estimado de 5113 cm³, compatível com pseudotumor. Paciente internado, iniciada reposição de FVIII 1000UI a cada 6 horas. Após 6 semanas a ressonância magnética foi repetida e mostrou persistência da lesão, agora com volume de 4574 cm³. Solicitada pesquisa de inibidor de FVIII que resultou negativa. Decidido por tratamento com embolização de ramo circunflexo superficial da artéria ilíaca externa direita como tentativa de conter o sangramento. Devido a persistência da lesão, optado por ressecção cirúrgica do pseudotumor. Ressecção de pseudotumor realizada pela ortopedia sem sangramento importante durante o procedimento. Pseudotumor de 3300 g ressecado inteiro, hemostasia realizada com selante de fibrina. Paciente evoluiu com reabilitação com fisioterapia e hoje possui membro funcionante em uso de profilaxia com FVIII. **Discussão:** Pseudotumor é uma complicação infrequente porém grave em pacientes hemofílicos. A incidência estimada é de 1-2% dos pacientes com Hemofilia grave, chegando a 10% em paciente com inibidor de FVIII. Consiste na formação de uma lesão cística resultante de sangramentos

recorrentes em tecidos moles ou ósseos, e se não tratado pode evoluir com calcificação e ossificação, levando a destruição óssea, articular e fraturas patológicas. Não há consenso sobre o tratamento, sendo descrito na literatura diferentes modalidades terapêuticas de tratamento cirúrgico, conservador, embolização e radioterapia. A abordagem cirúrgica é necessária para pseudotumores grandes, profundos e com mais tempo de evolução, apesar da alta incidência de complicações como sangramento perioperatório, formação de fistula, infecção, desenvolvimento de inibidor e necessidade de amputação. Sua realização depende de uma equipe multidisciplinar experiente. **Conclusão:** Relatamos um caso raro de um grande pseudotumor em paciente com Hemofilia A grave e os desafios de seu manejo.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.863>

DISTÚRBO DE COAGULAÇÃO EM PACIENTE COM AMILOIDOSE AL ASSOCIADA AO MIELOMA MÚLTIPLO: RELATO DE CASO

AL Emrich, ACSRS Almeida, BMB Bregagnollo,
MB Carvalho, MTC Rodrigues, PC Jericó,
P Eickhoff, PJM João, TS Arruda, VJF Corrêa

Centro de Pesquisas Oncológicas de Santa Catarina
(CEPON), Florianópolis, SC, Brasil

Objetivo: Descrever um caso de amiloidose de cadeia leve (AL) associada ao mieloma múltiplo (MM) que se apresentou inicialmente com um grave distúrbio hemorrágico. A amiloidose AL pode ser primária ou, em 10% dos casos, associada ao MM, e ocorre pela produção e deposição excessiva de fragmentos de imunoglobulina de cadeia leve monoclonal nos tecidos corporais resultando em disfunção orgânica. Esta condição pode manifestar-se com alterações hematológicas, cardíacas, renais, neurológicas, hematológicas, em sistema gastrointestinal e/ou hepáticas; e sua ampla gama de apresentações pode tornar seu diagnóstico desafiador. **Material e método:** Revisão retrospectiva de prontuário médico. **Resultado:** Paciente masculino, 56 anos, branco, previamente hígido. Apresentou há 3 meses quadro de astenia, sudorese, adenopatias cervicais, dispneia aos esforços, hipotensão ortostática, parestesias, perda ponderal de 15% do peso corporal e petéquias disseminadas em membros inferiores e tronco. Posteriormente, evoluiu com hematêmese volumosa e instabilidade hemodinâmica. Exame físico: macroglossia, equimoses periorbitais e hepatoesplenomegalia; demais sem alterações. Exames: Hb 9,2 g/dL, ht 27%, GGT 333 u/L, FA 441 u/L, LDH 344 u/L, PCR 107 mg/L, TAP 1,36, TTPA 33 seg (relação 1,15), com valores corrigidos após teste de mistura. Dosagem de fator VIII 27,5%, fator IX 47,9% e fator X 20%; troponina 428 ng/mL e BNP 776 pg/mL. Proteinúria em 24h: 5,38g. Eletroforese de proteínas séricas sem alterações. TC abdome: volumoso hematoma retroperitoneal à direita medindo 15,8 x 7 x 14,1 cm. ECOTT: disfunção diastólica do VE grau III (padrão restritivo), septo hiperrefrigente e aumento biatrial, compatível com doença de depósito. RNM cardíaca sugerindo amiloidose cardíaca. Realizada biópsia de tecido subcutâneo com resultado negativo para amiloidose. Biópsia de medula óssea

evidenciou infiltração por plasmócitos com monoclonalidade de cadeia leve Lambda, ocupando 60% da amostra, compatível com diagnóstico de MM; além de resultado negativo para Vermelho do Congo. Dosagem de cadeias leves livres com diferença lambda menos kappa: 224 mg/L. Realizada também eletroneuromiografia com evidência de polineuropatia axonal secundária a amiloidose. **Discussão:** O paciente descrito apresentou inicialmente quadro de distúrbio hemorrágico. Esse tipo de disfunção ocorre em cerca de 14% dos casos de amiloidose, e está associado à deficiência do fator X ocasionada pela ligação do fator às fibrilas amiloides presentes no fígado e no baço; além da diminuição da síntese de fatores de coagulação em decorrência de doença hepática ocasionada por infiltração amiloide. A diminuição do fator X afeta as vias intrínseca e extrínseca da coagulação, resultando no prolongamento dos tempos de protrombina e de tromboplastina parcial ativada que tem seus valores corrigidos após a mistura com plasma normal, visto que não há inibidor presente. Até 13% dos pacientes apresentam biópsia negativa para amiloidose em medula óssea e tecido subcutâneo, dificultando ainda mais seu diagnóstico. **Conclusão:** Este relato descreve um quadro de hemorragia grave decorrente da amiloidose AL associada ao MM, ocasionado pela afinidade do fator X às fibrilas amiloides. A deposição dessas fibrilas nos diferentes tecidos resulta em deteriorização orgânica progressiva, e a compreensão dos mecanismos subjacentes a essa manifestação pode auxiliar no diagnóstico e tratamento precoces, gerando impacto na sobrevida desses pacientes.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.864>

DEFICIÊNCIA DO FATOR XIII, A RARA COAGULOPATIA SUBDIAGNOSTICADA E MUITAS VEZES FATAL

VG Moreira, CCO Miranda, AWA Almeida,
MLM Cortez, FB Carvalho, WM Azevedo,
AF Silva, TACB Silva, S Magalhaes

Hospital Biocor Instituto, Nova Lima, MG, Brasil

A deficiência do fator XIII, é uma coagulopatia rara, autossômica recessiva, atinge todas as raças e sexos, geralmente há história de consanguinidade na família, podendo se manifestar em qualquer idade, sendo mais comum na infância. Podendo apresentar mutação no gene F13A1 (6p24.2-p23) subunidade catalítica A ou F13B(1q31-q32.1) subunidade B sendo essa menos grave. As manifestações clínicas são hemorragias, dificuldade de cicatrização. O tratamento é feito com uso de concentrados de fator XIII, ou plasma fresco congelado. Caso Clínico: Homem de 34 anos sabidamente portador da deficiência do fator XIII, sem acompanhamento com hematologista, com dor abdominal há 6 dias, que irradiava para a o glúteo direito e membro inferior ipsilateral, acompanhado de queda hematimétrica, e exames rotineiros de coagulação normais, nega história previa de traumas, sendo internado no Hospital Biocor Instituto / Rede D'Or, sendo realizada ressonância magnética que evidenciou hematomas intramusculares no glúteo máximo a direita, iliopsoas direito, psoas e ilíaco do iliopsoas a esquerda, feito contato com

Hemominas o qual enviou ao hospital concentrados do fator XIII, tendo assim melhora da dor e redução dos hematomas. O objeto deste estudo é elucidar um pouco mais sobre essa coagulopatia, e o impacto da mesma na vida do paciente, por se tratar de uma doença rara, e de difícil diagnóstico, em tentativa de melhorar os desfechos dessa doença. **Discussão:** A deficiência do fator XIII é uma condição, rara e grave, de mais difícil diagnóstico, podendo afetar todas as pessoas. Nesse caso foi confirmado que os eventos hemorrágicos, foram devido a deficiência de tal fator, pois logo após a reposição do fator XIII na dosagem de 10UI/DL, paciente teve uma melhora clínica importante com melhora dos índices hematimétricos. **Conclusão:** O fato da deficiência do fator XIII não ser diagnosticada pelos testes de rotina da coagulação, muitas vezes faz com que ela seja subdiagnosticada, sendo a mesma rara. Sendo importante pensar que quando estamos diante de um paciente com história de hemorragia e testes normais, solicitar testes mais especializados para evitar assim complicações repetidas e grave.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.865>

MANIFESTAÇÃO HEMORRÁGICA ATÍPICA GRAVE EM PACIENTE COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

LV Silva ^a, MLRC Andrade ^a, PA Silva ^a,
RIN Rocha ^b, AM Vanderlei ^b, LBC Fontes ^b,
IM Costa ^b, NCM Costa ^b, MFH Costa ^{a,b},
MCB Correia ^{a,b}

^a Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE), Recife, PE, Brasil

^b Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (HEMOPE), Recife, PE, Brasil

Introdução: A literatura descreve manifestações hemorrágicas como plaquetopenia comuns e hemofilia adquirida em colagenoses, como o Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), assim como outras manifestações hematológicas não hemorrágicas tais como anemia hemolítica autoimune, pancitopenias e linfocitopenia. O presente caso apresenta um sangramento severo em paciente sem diagnóstico prévio de LES. **Relato de caso:** Paciente sexo feminino, 34 anos, sem comorbidades encaminhada de serviço privado para HEMOPE por suspeita clínica de Hemofilia Adquirida, já em reposição de fator de by-pass. Apresentava equimoses em membros superiores e inferiores há 7 meses, sem relação com trauma. Progrediu com hemoptise, aumento no tamanho das lesões cutâneas, melena há 2 meses, astenia, perda de peso, hiporrexia, tonturas, desmaios e sinais de choque hemorrágico ao chegar à emergência. Antecedentes G6P2A4, sendo 2 partos cesáreas, 1ª, 2ª, 4ª e 5ª gestações com abortos, 3ª bem sucedida e 6ª gestação com terapia antiagregante e anticoagulante mesmo sem diagnóstico de alguma doença, obteve êxito na gestação. Ao exame físico apresentava hematomas gigantes em parede abdominal inferior, equimoses extensas em membros superiores e inferiores, similar à quadros de hemofilia adquirida. Exames admissionais com TTPa e teste de mistura TTPa incoagulável, porém sem inibidores, TP 21,8 segundos

com INR 1,71 e AE 53%; Teste de mistura TP 17,1 segundos, INR 1,29 e AE 73%; fibrinogênio 5,18; d-dímero 0,67; DHL 280; Hb 2,5; Plaquetas 281000; Dosagem de fator VIII e IX 95,9% e 55%, respectivamente; Exames de inibidores de fatores VIII e IX foram repetidos, ambos com resultado negativo, sendo descartada a hipótese de hemofilia adquirida. Dentre as novas hipóteses iniciou-se investigação a possibilidade de alguma manifestação hemorrágica secundária a mecanismos autoimunes. Foi optado por iniciar ciclofosfamida e prednisona apresentando melhora no quadro sem reposição de fator plasmático, com melhora clínica e laboratorial com posterior alta. Realiza novo internamento por novos episódios de equimoses e hematomas difusos com sangramento em mucosa oral. Exames: Tempo de sangramento 5 min; INR 1,4; Hb 9,9; DHL 239; Melhora laboratorial após pulsoterapia, ácido tranexâmico e ciclofosfamida com redução do tempo de sangramento para 2 minutos. Não fechava critérios para SAAF. Anticardiolipina IgA 4,3; IgM 1,5; IgG 0,7. Beta2glicoproteína IgG 2; IgM <2,4. Teste de agregação plaquetária com ADP normoagregante 86%; C3 168; C4 41; CH50 72; Dosagem do VWF antígeno 200,8%; atividade do VWF 128,7%; Fator XII normal; Fator VIII 299%; Atividade de ristocetina superior a 250%; Anti-fator Xa superior a 1,7; Fator Reumatoide NR; Fator X 100% (1 semana depois estava em 63,7%; Fator VII 107%; Fator V 142% (em dosagem 1 semana depois estava em 76,8%). Atualmente a paciente realiza acompanhamento reumatológico em serviço privado, faz uso de hidroxyclorequina e prednisona. **Discussão:** Diante de um quadro hemorrágico com TTP alargado clinicamente similar a uma hemofilia adquirida deverá ser estudado antes de iniciar reposição de by-pass. A possibilidade de uma manifestação hemorrágica atípica deverá ser aventada na vigência de exames laboratoriais inconclusivos, visando um manejo terapêutico correto, seguido de um melhor desfecho clínico, evitando evolução para complicações fatais.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.866>

INFECÇÃO CUTÂNEA GRAVE SECUNDÁRIA A HEMATOMA EXTENSO EM PACIENTE COM HEMOFILIA A ADQUIRIDA

RIN Rocha^a, RA Assis^a, AM Vanderlei^a,
FR Souto^a, MS Moura^a, MFH Costa^{a,b},
LV Silva^b, MLRC Andrade^b, LBC Fontes^b,
MCB Correia^{a,b}

^a Fundação de Hematologia e Hemoterapia de
Pernambuco (HEMOPE), Recife, PE, Brasil

^b Hospital das Clínicas da Universidade Federal de
Pernambuco (HC-UFPE), Recife, PE, Brasil

Objetivos: Descrever a evolução e o manejo do sangramento de lesão cutânea infectada secundária a hematoma extenso por Hemofilia A adquirida. **Material e métodos:** As informações foram obtidas por entrevista com a paciente, dados de exame clínico, laboratorial, análise do prontuário, registro fotográfico das lesões cutâneas e revisão bibliográfica.

Resultados: Paciente idosa, 71 anos, diabética, obesa, tabagista (15 maços-ano) e com insuficiência venosa crônica. Passado de cirurgias prévias sem sangramento aumentado, sendo a última há 3 anos. Encaminhada ao serviço de referência para investigação de hematomas espontâneos iniciados há 10 dias. Apresentava-se com hematomas e edema em mãos e membro inferior direito, USG Doppler negativo para TVP. Laboratório com Hb 6,8 g/dL; leucócitos 11.100/mm³; plaquetas 275.000/mm³; fibrinogênio 4,05 g/L; TAP 12,6 seg; INR 0,90; TTPA 82,2 seg – ratio 3,03; teste da mistura de TTPA sem correção – ratio 1,44; FVIII 0,3%; inibidor de FVIII 20,8 UB/mL. Paciente recebeu transfusão de CH e reposição de FVII ativado recombinante (rFVIIa) 90 mcg/kg/dose de 4/4h. Apesar de medidas, apresentou melena, sendo reduzido intervalo de administração de rFVIIa e iniciada imunossupressão (cortico-terapia e ciclofosfamida) com melhora do sangramento. Investigação de neoplasia oculta com TC de tórax e abdome evidenciando bócio mergulhante e mamografia com nódulo sólido em mama esquerda (BI-RADS 3), realizado biópsias e afastado neoplasia. Durante desmame ambulatorial de cortico-terapia voltou a ter sangramento (melena e hematúria) e alargar TTPA. Após um ano do diagnóstico de hemofilia A adquirida, foi readmitida devido a hematoma subcutâneo extenso com edema importante em antebraço direito, sendo afastada síndrome compartimental por cirurgia vascular. Evoluiu com infecção cutânea secundária, áreas de necrose e necessidade de desbridamento extenso. No momento segue cuidados da comissão de curativos com melhora progressiva de lesão. **Discussão:** A hemofilia A adquirida é um distúrbio hemorrágico raro e potencialmente fatal causado por produção repentina de autoanticorpos, chamados de inibidores, geralmente associados a uma condição autoimune subjacente ou malignidade, os quais inibem a atividade ou aumentam a depuração de um fator de coagulação. Tem incidência relatada de 1 a 2 por milhão anualmente, sendo mais prevalente acima de 65 anos e 50% dos casos são idiopáticos. Resulta em sangramento espontâneo, mucocutâneo ou em tecidos moles, levando a equimoses, melena, hematomas, hematúria, hemorragia retroperitoneal ou intramuscular. Hemorragia intracraniana é rara, mas pode ser fatal. Ao contrário da hemofilia congênita, o sangramento nas articulações é raro e as apresentações hemorrágicas podem ser mais graves por atraso no diagnóstico e tratamento. O diagnóstico inclui coagulograma com TTPA prolongado, teste da mistura sem correção, baixos níveis de fator VIII e altos níveis de inibidores de fator VIII. O manejo envolve classicamente o controle dos episódios hemorrágicos agudos (podendo ser usado FVIII se inibidor < 5UB, agentes de bypass - CCPA e rFVIIa, emicizumab, antifibrinolíticos, DDAVP), o tratamento da doença de base e o uso de medicamentos imunossupressores para erradicação do inibidor. **Conclusão:** O diagnóstico da hemofilia A adquirida é difícil pela sua raridade e pela complexidade do diagnóstico laboratorial, mas precisa ser diagnosticada e tratada prontamente para evitar a alta morbimortalidade associada a essa condição.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.867>

ANÁLISE DESCRITIVA DA PROFILAXIA SEGUNDO TIPO E MOMENTO DE INTRODUÇÃO EM PACIENTES COM NEOPLASIA DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL – RESULTADOS PRELIMINARES DO ESTUDO TROMBOGLIO

VC Veiga^a, FR Moraes^a, SV Peres^a,
TLVDP Ostolin^a, GNR Batistella^b, CA Clara^c,
FEA Chadda-Neto^a, CAF Yamada^a, AM Baeta^a,
AB Cavalcanti^b

^a A Beneficência Portuguesa de São Paulo (BP), São Paulo, SP, Brasil

^b HCor - Associação Beneficente Síria, São Paulo, SP, Brasil

^c Hospital de Amor/Hospital de Câncer de Barretos, Barretos, SP, Brasil

Introdução/Objetivos: Pacientes com neoplasias do sistema nervoso central (SNC) apresentam risco aumentado para o desenvolvimento de eventos trombóticos. No entanto, faltam evidências na literatura para definição do manejo neste grupo de pacientes. O objetivo é descrever as medidas de profilaxia empregadas em pacientes com neoplasias malignas do SNC, em hospitais brasileiros. **Materiais e métodos:** Trata-se de multicêntrico do tipo coorte retrospectiva e prospectiva, cujo objetivo primário é investigar a incidência de eventos trombóticos e hemorrágicos em pacientes adultos de ambos os sexos, com neoplasia maligna do SNC, diagnosticadas entre 2021 e 2023. Em andamento, o estudo já conta com dados coletados de prontuários de pacientes de cinco hospitais brasileiros em duas regiões do país (Sudeste e Nordeste). A variável dependente profilaxia (i.e., ausência de profilaxia, mecânica, farmacológica e combinada) foi avaliada em dois momentos: pós-cirurgia e pós-evento trombótico. Os dados foram analisados em frequências (n, %) e mediana (intervalo interquartil) e aplicados os testes do Qui-quadrado e Mann-Whitney. **Resultados:** 177 pacientes foram incluídos no estudo, dos quais 60,7% eram homens e média de idade de 52 anos (DP = 15,9). A profilaxia pós-cirúrgica mais frequente foi a Combinada (46,6%), seguida da Mecânica (34,4%). Contudo, 10,7% (n = 14) pacientes não foram submetidos a qualquer profilaxia. 92,2% dos pacientes receberam profilaxia durante a internação. A mediana do uso da profilaxia Farmacológica e Mecânica foi de 2 meses. Dos pacientes analisados, 17 (9,6%) apresentaram evento trombótico. Verificaram-se percentuais similares entre pacientes que realizaram ou não profilaxia associados ao evento trombótico (6 vs 7,1%; $p > 0,050$). Pacientes com evento trombótico apresentaram tempo superior entre a data da cirurgia e o momento de introdução da profilaxia. Para a profilaxia Farmacológica, o tempo mediano de introdução entre os pacientes com evento trombótico foi de 4,5 dias (IQ 2,5 – 5,0) comparado com 2 dias (IQ 2,0 – 5,0) entre aqueles sem o evento ($p = 0,130$). Para a profilaxia Mecânica, o tempo mediano de introdução entre os pacientes com evento trombótico foi de 3,5 dias (IQ 2,0 – 5,0) comparado com 2 dias (IQ 1,0 – 4,0) entre aqueles sem o evento ($p = 0,326$). Os tipos de profilaxia pós-evento trombótico mais frequentes foram Enoxaparina (n = 6; 37,5%) e Rivaroxabana (n = 5; 31,3%). **Discussão:** Por estar em andamento e visto que a amostra prevista é de 400 pacientes, os achados podem

apresentar alterações futuras. A profilaxia do tipo Combinada foi a mais frequente. A ausência de significância entre a proporção de eventos trombóticos quanto a realização ou não de profilaxia, pode sugerir maior relevância do histórico de saúde e características clínicas na ocorrência do evento, bem como determinar o manejo prévio destes pacientes. Adicionalmente, o tempo de profilaxia pode ser determinante para o sucesso da conduta, o que requer mais investigações. **Conclusão:** Pós cirurgia, a profilaxia Combinada foi utilizada em quase 50% dos pacientes, enquanto pós presença de evento trombótico, o uso da profilaxia farmacológica com enoxaparina foi o mais frequente. Conduto, são necessárias análises adicionais para confirmar se há influência da profilaxia na ocorrência do evento trombótico.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.868>

FALHA DA IMUNOSSUPRESSÃO COM MICOFENOLATO MOFETIL EM PACIENTE COM HEMOFILIA A ADQUIRIDA ASSOCIADA AO LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

RC Machado^a, MB Swain^a, MM Machado^b

^a Fundação Hemocentro de Brasília, Brasília, DF, Brasil

^b Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil

Introdução: A hemofilia A adquirida é uma desordem hemostática rara, com incidência de 1,5 casos por milhão ao ano, por autoanticorpos contra o fator VIII (FVIII) da coagulação, por vezes associada a doenças autoimunes, podendo cursar com sangramentos graves e risco de desfecho fatal. **Objetivo:** Relatamos a falha da terapia de imunossupressão em paciente com hemofilia A adquirida (HAA) e lúpus eritematoso sistêmico coexistente, tratado com Micofenolato Mofetil 3 g/dia e prednisona 5 mg/dia. **Materiais e método:** Para a elaboração deste relato usamos o prontuário do paciente, fornecido pela Fundação Hemocentro de Brasília. **Resultados:** Um homem, 35 anos, diagnosticado com lúpus aos 14 anos, tendo recebido hidroxiquina, prednisona, ciclofosfamida e azatioprina, em diferentes esquemas. No decurso da doença apresentou lúpus bolhoso, anemia hemolítica e evoluiu com injúria renal aguda importante, secundária ao uso de ciclofosfamida, sendo necessária terapia de substituição renal por 12 meses. Aos 24 anos, foi submetido a uma extração dentária apresentando hemorragia volumosa e persistente, sendo encaminhado para investigação. Ao diagnóstico, seu Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada era de 63,1 segundos, Atividade do Fator VIII de 3,9% e a Quantificação do Inibidor de 23 UB. Em 10 anos de acompanhamento teve pico histórico de 4177,9 UB. Desde então fora tratado com complexo protrombínico parcialmente ativado ou fator VII ativado recombinante, em regime de profilaxia e de demanda para controle das intercorrências hemorrágicas. Aos 26 anos, o paciente apresentou episódio de tireotoxicose, caracterizado por perda ponderal, taquicardia, picos hipertensivos, insônia e tremor de extremidades. Diagnosticado com Doença de Graves, foi tratado com Iodo131 e Tapazol, evoluindo para hipotireoidismo secundário. Neste período

optou-se pela imunossupressão com Micofenolato Mofetil associada a prednisona em baixa dose. Durante todo o período de imunossupressão com Micofenolato os níveis de inibidor do FVIII ficaram entre 150 e 450 UB. Aos 35 anos o paciente apresentou sinais clínicos e laboratoriais de piora da nefrite lúpica. **Discussão:** O Micofenolato Mofetil é um pró-fármaco do Ácido Micofenólico, sendo usado rotineiramente no tratamento do lúpus e também como terapia de segunda linha para HAA. Esperava-se, portanto, que a imunossupressão induzida por ele fosse satisfatória para diminuir os níveis do inibidor e aumentar a atividade do FVIII, o que não se observou durante um tratamento de quase 9 anos. **Conclusão:** Este caso mostra a dificuldade de eliminar o inibidor quando não se consegue o controle da doença de base. Mais pesquisas são necessárias para estabelecer o tratamento ideal para lúpus combinado com a hemofilia A adquirida, considerando a gravidade da doença e o título do inibidor. A terapia combinada para estes pacientes deve abrir oportunidades para tratar doenças autoimunes coexistentes por meio de uma estratégia multidisciplinar.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.869>

O IMPACTO DA TERAPIA GÊNICA NA SAÚDE MUSCULOESQUELÉTICA DE PACIENTES COM HEMOFILIA A GRAVE

GG Yamaguti-Hayakawa^{a,b}, JBS Ricciardi^{a,b},
JO Frade-Guanaes^{a,b}, VB Faiotto^a,
ETI Sakuma^c, ANL Prezotti^d, MH Cerqueira^e,
PR Villaça^f, MC Ozelo^{a,b}

^a Centro de Hematologia e Hemoterapia
(Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas
(UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

^b Departamento de Medicina Interna, Faculdade de
Ciências Médicas, Universidade Estadual de
Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

^c Departamento de Anestesiologia, Oncologia e
Radiologia, Faculdade de Ciências Médicas,
Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP),
Campinas, SP, Brasil

^d Centro Estadual de Hemoterapia e Hematologia
Marcos Daniel Santos (HEMOES), Vitória, ES, Brasil

^e Instituto Estadual de Hematologia Arthur de
Siqueira Cavalcanti (Hemorio), Rio de Janeiro, RJ,
Brasil

^f Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo,
SP, Brasil

Introdução/Objetivos: Pacientes com hemofilia A (HA) grave apresentam episódios recorrentes de hemartrose, que, conseqüentemente, levam à artropatia progressiva. Uma vez presente, espera-se que a artropatia progrida mesmo em pacientes que não apresentem sangramentos e estejam sob profilaxia intensiva com FVIII. Entretanto, ainda não se sabe qual é o impacto das novas terapias, como a terapia gênica

(TG), na saúde musculoesquelética (MSK). Assim, o objetivo desse estudo prospectivo é avaliar o impacto da TG com valoctocogene roxaparvovec na saúde MSK de pacientes com HA. **Materiais/Métodos:** A avaliação MSK foi realizada com HJHS, FISH, HAL e HEAD-US no período basal (antes da infusão) e ao final de cada ano depois da infusão, por 3 anos. A concentração plasmática de biomarcadores associados à saúde musculoesquelética (inflamação, degradação/reparo da matriz extracelular e absorção/formação óssea) foi analisada no período basal e ao final dos anos 2 e 3. **Resultados:** Nesse estudo, foram incluídos 16 pacientes com HA grave que foram submetidos a TG com valoctocogene roxaparvovec, com infusão única na dose de 6×10^{13} vg/kg. Três anos após a TG, os participantes não apresentaram diferença no HJHS, quando comparado com o período basal (mediana de 52 vs 47,5; $p=0,092$). Ao final do 3º ano, 13 pacientes (81,2%) apresentaram HJHS com pontuação estável ou melhor em relação ao período basal, com melhora mediana de 4,5 pontos (intervalo interquartil [IQR] de -12 a 3). A funcionalidade, avaliada pelo FISH e HAL, também não apresentou diferenças. A avaliação articular com ultrassonografia mostrou aumento no escore HEAD-US ao final do 3º ano, quando comparado ao período basal (escore mediano de 27,5 vs 23,5; $p=0,002$). Nesse momento, 7 pacientes (43,8%) apresentaram HEAD-US com pontuação estável, com mediana de aumento de 3 pontos (IQR de 0 a 7) durante a observação. Nesse período, as taxas anualizadas de sangramento e sangramento articular foram zero, com 81,3% do grupo não tendo apresentado nenhum sangramento articular durante o 3º ano pós terapia gênica. Se considerado todo o período de acompanhamento de 3 anos, 10 pacientes (62,5%) não apresentaram nenhum sangramento. Quanto aos biomarcadores plasmáticos, a avaliação no final do 3º ano mostrou redução nas concentrações plasmáticas de IL1b, IL6, TNFa, IL17a, MMP13, LOX1 e aumento de SDF1a, quando comparado ao período basal. A avaliação realizada no final do 2º ano mostrou redução da concentração plasmática de MMP3 e elevação OC e DKK1. **Discussão:** Este é o primeiro estudo a avaliar o impacto da TG na saúde MSK de pessoas com HA grave, incluindo os parâmetros de imagem e biomarcadores. Ao final de 3 anos, observamos que houve estabilidade clínica da saúde MSK (HJHS, FISH e HAL estáveis), com discreta progressão radiológica da artropatia quantificada pelo HEAD-US. A análise de biomarcadores plasmáticos mostrou, ao final do 3º ano, que houve redução em todas as citocinas inflamatórias analisadas e em marcadores de degradação da matriz extracelular, associada à maior inibição de atividade osteoclástica. A avaliação realizada no final do 2º ano mostrou redução da degradação da matriz extracelular e aumento de marcadores associados a formação óssea. **Conclusão:** Três anos após a TG, nós observamos estabilidade clínica na saúde articular, apesar de uma possível progressão radiológica da artropatia, o que sugere que o dano articular pode avançar, mesmo na ausência de novos sangramentos e independente do nível de fator.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.870>

TEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL ATIVADO PROLONGADO COMO MANIFESTAÇÃO INICIAL DA ASSOCIAÇÃO ENTRE LINFOMA DO MANTO INDOLENTE, PROTEÍNA MONOCLONAL E ANTICOAGULANTE LÚPICO

RC Machado ^{a,b}, MB Swain ^a, G Bettarello ^b, MM Machado ^c

^a Fundação Hemocentro de Brasília, Brasília, DF, Brasil

^b Unidade Acreditar do grupo Oncologia D'Or, Brasília, DF, Brasil

^c Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil

Resumo: Anormalidades imunológicas, como desenvolvimento de autoanticorpos e imunoglobulinemia monoclonal, são frequentemente observadas em pacientes com linfoma maligno; às vezes o autoanticorpo e a proteínas monoclonais podem interferir nos exames laboratoriais *in vitro*. No entanto, o mecanismo preciso dessa interferência não é totalmente compreendido. **Objetivo:** Mostrar que alterações nos exames de coagulação podem indicar a presença de anticorpos inibitórios relacionadas a doenças autoimunes e neoplasias. **Relato de caso:** Relatamos um raro caso de uma mulher, com 63 anos, encaminhada ao nosso serviço para avaliação de tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPa) prolongado. Dados laboratoriais na admissão revelaram tempo de protrombina, fibrinogênio e tempo de trombina normais, além de velocidade de hemossedimentação e proteína C reativa elevadas. A avaliação da coagulação mostrou diminuição severa da atividade dos fatores VIII (21%), IX (0,8%), XI (1,0%) e XII (0,3%). Apresentava atividade normal dos fatores II, V, VII, X, antígeno de von Willebrand e cofator da ristocetina. Foi ainda evidenciado presença de anticoagulante lúpico (AL) e presença de componente monoclonal na imunofixação de proteínas séricas e urinárias, com IgM (697 mg/dL) elevado. O exame da medula óssea revelou um envolvimento linfócitos B maduros monoclonais CD5+ e CD23-, além de aumento das células plasmocitárias. Nenhuma tendência hemorrágica ou trombótica foi observada nesta paciente, sugerindo que as alterações nos exames de coagulação são secundárias à presença do AL. **Discussão:** Estes inibidores dos fatores de coagulação são aloanticorpos que geralmente aparecem em idosos, mas também podem ocorrer em pacientes com distúrbios imunológicos, como lúpus, linfoma, asma ou reações a medicamentos. A maioria dos anticorpos é dirigida contra o fator VIII, mas qualquer proteína de coagulação pode ser afetada. Eles devem ser suspeitados em indivíduos que anteriormente apresentavam hemostasia normal, mas que agora começam a apresentar sangramento na pele e nos músculos, ou sofrem hemorragias após procedimentos invasivos. A apresentação única da paciente está na rara associação de AL, linfoma de células do manto de comportamento indolente, em associação com proteína M monoclonal afetando todos os fatores da via intrínseca da coagulação. Portanto, devemos ter cuidado ao avaliar dados anormais de coagulação, sem sintomas hemorrágicos. **Conclusão:** conhecer a razão de um prolongamento do TTPa, revelou a existência de uma proteína M monoclonal, da presença de AL e, por fim, ao diagnóstico de

linfoma do manto indolente. Destacamos a importância da interação de algumas doenças com o sistema imune, muitas vezes dificultando e/ou retardando o diagnóstico etiológico.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.871>

EXERCÍCIO E CONDICIONAMENTO FÍSICO NA HEMOFILIA: CARTILHA DE ORIENTAÇÃO

DG Dias

Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (Hemorio), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Objetivo: criar material educativo para profissionais de educação física, sobre exercícios físicos que possam ser realizados com segurança e eficácia para pessoas com hemofilia. **Materiais e métodos:** elaboração de uma cartilha através do estudo de publicações nacionais e internacionais no buscador Pubmed sobre o tema. Ressalto que são poucos artigos com o foco em exercício para pessoas com hemofilia. Foi necessário condensar as informações, principalmente adequá-las para a realidade do Brasil em conjunto com a experiência profissional de oito anos exercendo minha atividade de profissional de educação física junto às pessoas com hemofilia atendidas no HEMORIO. Essa cartilha será distribuída para profissionais de educação física que atendam pessoas com hemofilia. **Resultado:** o tratamento da hemofilia requer o incentivo à adoção de uma rotina de exercícios físicos como um aliado ao tratamento farmacológico. A adesão a um estilo de vida ativo, associado aos demais cuidados do tratamento, determinou a melhoria da qualidade de vida daqueles que incluíram os exercícios físicos em seu cotidiano. Atividades e tarefas rotineiras passaram a ser realizadas com maior facilidade, com redução das hemorragias intra-articulares, além de prevenir ou auxiliar no tratamento de doenças relacionadas ao sedentarismo como: obesidade, hipertensão arterial, diabetes, dislipidemia e osteoporose. **Discussão:** por muitas décadas as pessoas com hemofilia sofreram limitações na prática de exercícios físicos pelas graves condições articulares e pelo receio de sangramento, principalmente quando o tratamento era somente sob demanda. Em 2011, os protocolos do Ministério da Saúde propiciaram o tratamento de profilaxia no Brasil que reduziu as intercorrências hemorrágicas no geral, consequentemente melhorando a saúde articular do indivíduo e possibilitando a introdução de programas de exercícios físicos mais abrangentes. A partir de 2021, com a implantação da terapia de substituição com anticorpos monoclonais, foi possível a desvinculação da execução da rotina de exercícios à aplicação do medicamento o que possibilitou o aumento da frequência semanal dos mesmos, mantendo a segurança necessária. **Conclusão:** o material educativo é um suporte para a atividade do profissional de educação física, proporcionando segurança a ele e a pessoa com hemofilia por ele atendida, possibilitando maior adesão ao tratamento não farmacológico e proporcionando os benefícios citados nos resultados.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.872>

PREDIÇÃO DO DESENVOLVIMENTO DE INIBIDORES EM CRIANÇAS COM HEMOFILIA A GRAVE: ANÁLISE POR INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL DO ESTUDO HEMFIL

LL Jardim ^{a,b}, TA Schieber ^c, MP Santana ^d, MH Cerqueira ^e, CS Lorenzato ^f, VKB Franco ^g, LW Zuccherato ^h, DG Chaves ^d, SM Rezende ^h

^a Instituto René Rachou, Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Belo Horizonte, MG, Brasil

^b Department of Clinical Epidemiology, Leiden University Medical Centre, Leiden, Holanda

^c Faculdade de Ciências Econômicas (FACE), Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

^d Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia do Estado de Minas Gerais (Hemominas), Belo Horizonte, MG, Brasil

^e Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (Hemorio), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^f Centro de Hematologia e Hemoterapia do Paraná (HEMEPAR), Curitiba, PR, Brasil

^g Centro de Hematologia e Hemoterapia de Santa Catarina (HEMOSC), Florianópolis, SC, Brasil

^h Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

Introdução/Objetivos: Ainda não é possível identificar quais pacientes com hemofilia A (HA) desenvolverão inibidor. O objetivo desse estudo foi construir um modelo de predição de desenvolvimento inibidores usando uma rede de variáveis através da inteligência artificial (IA). **Métodos:** Crianças com HA (CHA) moderada/grave (FVIII<2%) foram incluídas ao diagnóstico (T0), com até 5 dias de exposição (DE) ao fator VIII (FVIII) e foram acompanhadas até 75DE ou até o desenvolvimento de inibidor. Em T0 foram avaliadas 42 variáveis: fenotipagem de monócitos, neutrófilos, células T e B, anticorpos específicos anti-FVIII (IgM, IgG1, IgG3, IgG4), quimiocinas (CCL2, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10), citocinas (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IFN-gama, TNF, IL-17) e caracterização fenotípica de micropartículas derivadas de células endoteliais (CD51/61-PE), eritrócitos (CD235a-PECy5), plaquetas (CD41a-PERCP-Cy5.5), leucócitos (CD45-APC), neutrófilos (CD66-PE), monócitos (CD14-PERCP) e linfócitos T (CD3-PE). Também foram avaliadas variáveis clínicas e o genótipo do FVIII, que foi classificado como de alto risco para o desenvolvimento de inibidores (inversões, deleções, mutações sem sentido) ou baixo risco (demais mutações). Um modelo preditivo foi usado para comparar a relação entre as variáveis e potenciais diferenças topológicas dos perfis das crianças que desenvolveram ou não inibidores em T0, considerando a robustez. Para validação, foi utilizada a técnica de validação cruzada “leave-one-out”. A acurácia, precisão, “recall” e “F1-score” foram utilizados como métricas de avaliação do modelo de “Machine Learning”. **Resultados:** Um total de 95 CHA foram incluídas, mediana de idade 10 meses (IQR, 6-15), todas tratadas com FVIII recombinante (Advate®, Takeda). Um total de 31 (33%) desenvolveram inibidor, sendo 22 (71%) de alto título (>5UB). O algoritmo identificou associação entre as variáveis e o desfecho, das quais

linfócitos TCD4, linfócitos B ativos, monócitos, micropartícula derivada de monócito e IL17 foram as mais relevantes. Os valores preditivos positivo e negativo do modelo foram, respectivamente, de 74,2% e 98,4%. O recall foi de 95,8% e o F1-score foi de 83,7%. O modelo foi capaz de identificar corretamente o desfecho de todas as crianças com robustez acima de 23,5%. Ao restringir a análise aos pacientes com mutações de alto risco, a acurácia para identificar, em T0, as CHA que desenvolveram inibidor, aumentou de 74% para 82,1%. Os resultados derivados da validação cruzada leave-one-out demonstraram a capacidade da rede de prever com precisão o desenvolvimento do inibidor. **Discussão:** Este modelo de IA avaliou diferentes variáveis, agrupando as CHA de acordo com o perfil de redes em comum e demonstrou que indivíduos que desenvolvem inibidores exibem padrões de classificação distintos em comparação com aqueles que não os desenvolvem. Este modelo foi capaz de identificar diferenças topológicas nas redes conforme os perfis clínicos, genéticos e imunológicos de CHA em T0. A acurácia do modelo para identificar crianças que desenvolveram inibidor aumentou após considerar as mutações de alto risco. **Conclusão:** Nosso algoritmo identificou, ao diagnóstico da HA, uma diferença entre a rede de variáveis em CHA moderada/grave que desenvolveram e que não desenvolveram inibidor, com uma acurácia média de 90,5%.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.873>

DISTÚRBIOS DE COAGULAÇÃO DO FATOR VII, VIII: MANEJO SOB A ÓTICA DAS COBERTURAS ESPECIAIS

RN Bernardo ^a, VG Silva ^b, VMM Silva ^{c,d}, FMB Lavra ^b, AS Araújo ^c, DWS Araújo ^b, EG Silva ^b, JA Silva ^e

^a OrphanDC, São Paulo, SP, Brasil

^b Faculdade de Ciências Humanas de Olinda (FACHO), Olinda, PE, Brasil

^c Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (HEMOPE), Recife, PE, Brasil

^d Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

^e Multihemo, Recife, PE, Brasil

Introdução: Profissionais de enfermagem que tem na sua rotina assistencial curativos, precisa ser capacitados para cuidar com destreza e segurança, precisando de conhecimentos sobre as diversas tecnologias disponíveis no mercado. O programa de tratamento das coagulopatias no Brasil é centrado no SUS, sob gerência da Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados do Ministério da Saúde. **Objetivo:** Relatar o manejo sob a ótica das coberturas especiais, nos distúrbios de coagulação do Fator VII, VIII. **Material e métodos:** Relatos de caso, em hospital referência em Recife -PE, de junho a julho de 2023, com dois pacientes, apresentando lesões por trauma e infecções. As evoluções cicatriciais, foram por análise nos prontuários e imagens fotográficas. O estudo obedeceu aos aspectos éticos e legais da Resolução N°466/12 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde. Parecer n°6.194.531, Certificado de Apresentação de Apreciação Ética

(CAAE): 71528323.5.0000.519. **Resultados:** Caso 1: Lesão em membro inferior esquerdo, no dia 04/06/2023. Avaliação, bolhas extensas, arroxeadas, exsudato serossanguinolento, volume moderado, sem odor. Na face externa, próximo a região maleolar, necrose de coagulação. Caso 2: admitida em 09/07/2023, acidente doméstico em membro superior direito com espinha de peixe, lesão, sangrante, associada a lesões bolhosas, equimoses extensa, e edema importante. Avaliada pelo ortopedista e vascular que descartou síndrome compartimental. Suspeita de infecção secundária. Após avaliação das fotografias, foi orientado por telefone iniciar o PHMB, porém a conduta foi descontinuada. **Discussão:** Logo a clínica do paciente interfere diretamente na lesão, na conduta e no processo de cicatrização. A cobertura polyhexametileno biguanida (PHMB), antimicrobiana, bactérias Gram positivas e negativas, ajuda na redução de carga microbiana, estimula o processo da cicatrização, atenua a dor, absorve exsudatos, reduz o odor. Urgoclean-Ag é um correlato desbridante, fibras absorventes, antimicrobiano com matriz cicatrizante TLC-Ag: Lipídio-Colóide, composta por substâncias lipofílicas e íons de prata (Ag+) revestido por uma matriz de cicatrização micro aderente, entra em contato com o exsudato gelifica e libera esses sais. Favorece o desbridamento eletrostático, absorção do exsudato, controle microbiano e biofilme. Aplicabilidade ferramenta e Acrômio TIME, utilizada para abordar e otimizar a cicatrização do leito de lesões. Para o método de desbridamento, constituiu avaliação do tipo de tecido, materiais biológicos e coleção de exsudato presentes. Imprescindível abordagem com as técnicas de Square e Cover. **Conclusão:** Desbridamento procedimento para limpeza e preparo do leito da lesão, desloca e remove tecidos inviáveis, diminui a colonização por microorganismos, favorecer a cicatrização e conservar o leito saudável até a reepitelização. O tratamento de lesão é realizado com foco na lesão crônica, não na patologia, pois não há tratamento específico. Escolha da cobertura para a lesão deve atender considerações, como custo/benefício, praticidade em sua troca, minimizar risco de infecção, realizar o desbridamento, se necessário. O uso das coberturas, cientificamente empregado, corrobora sua eficácia, na reparação tecidual, sinais de infecção local com ação antimicrobiana de amplo espectro e ação de limpeza consecutiva dos esfacelos e ação biofilme.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.874>

ANÁLISE LONGITUDINAL DE MARCADORES IMUNOLÓGICOS E ASSOCIAÇÃO COM INIBIDORES ANTI-FATOR VIII EM CRIANÇAS COM HEMOFILIA A GRAVE E MODERADAMENTE GRAVE

MAP Santana^a, DG Chaves^a, RP Souza^b, LW Zuccherato^b, LL Jardim^c, BAS Santos^b, SM Rezende^b

^a Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia do Estado de Minas Gerais (Hemominas), Belo Horizonte, MG, Brasil

^b Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

^c Instituto René Rachou, Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Belo Horizonte, MG, Brasil

Introdução/Objetivos: A hemofilia A (HA) é uma doença hemorrágica hereditária caracterizada pela deficiência do fator VIII (FVIII). A reposição de FVIII é a base do tratamento da HA e sua principal complicação é o desenvolvimento de aloanticorpos neutralizantes (inibidor). A indução de tolerância imunológica (IT) é o tratamento disponível para erradicar os inibidores. Os mecanismos imunológicos que levam ao desenvolvimento de inibidores não são totalmente compreendidos. O presente estudo teve como objetivo avaliar longitudinalmente um painel de biomarcadores imunológicos em uma coorte de crianças com HA. **Material e métodos:** Crianças com HA (CHA) grave e moderadamente grave (FVIII:C <2%) foram incluídas ao diagnóstico em 5 centros tratadores de hemofilia de forma consecutiva. As CHA foram acompanhadas até 75 dias de exposição (DE) ao FVIII ou até desenvolver inibidor. Os seguintes marcadores imunológicos foram testados: imunoglobulina (Ig) total, IgG1, IgG4, interleucina (IL)-2, IL-6, IL-10, IL-4, IL-17, Interferon Gama (INF-g), Fator de Necrose Tumoral (TNF), CXCL9, CCL2, CXCL10, CCL5 e CXL8 ao diagnóstico da HA (T0), aos 75DE ou ao desenvolver inibidor (T1) e ao final da IT nos pacientes que receberam este tratamento (T2). O desfecho da IT foi avaliado conforme falha, sucesso total ou parcial. A diferença das medianas ao longo do tempo foram avaliadas pelo teste de Wilcoxon pareado e as medianas dos grupos para o mesmo momento de coleta foram comparadas pelo Wilcoxon para duas amostras independentes. A taxa de descobertas falsas foi utilizada para correção por múltiplos testes. O nível de significância foi definido em 5%. **Resultados:** Foram analisadas 108 CHA das quais 32 (29,7%) apresentaram inibidor de alta resposta, sendo então submetidas à IT. Em T1, observou-se concentrações significativamente maiores de IL-2 ($p=0,016$), IL-10 ($p=0,035$), INF-g ($p=0,035$), TNF ($p=0,016$) e CCL5 ($p=0,037$) nas CHA que tiveram falha à IT versus aquelas com sucesso parcial e estas, por sua vez, níveis maiores do que as CHA com resposta completa. Em T1, as CHA que desenvolveram inibidor apresentaram níveis significativamente menores de IL-6 ($p=0,040$) e significativamente maiores de IgG total (0,001) e IgG4 (0,020) anti-FVIII vs aquelas sem inibidor. **Discussão:** Nesse estudo, os marcadores IL-2, IL-10, TNF, INF-g e CCL5 testados em T1 discriminaram os grupos de sucesso e falha à IT. Assim, esses marcadores são potenciais preditores de resposta à IT. Porém, tendo em vista a natureza exploratória do nosso estudo, investigações futuras devem ser realizadas para confirmar esses resultados. A maior concentração de IgG total e IgG4 em T1 nos pacientes com inibidor corrobora dados da literatura. De acordo com nosso conhecimento, essa é a maior coorte de CHA acompanhadas longitudinalmente com coleta de amostra em diferentes tempos e, principalmente, em T0 (antes da infusão de FVIII). **Conclusão:** Nossos resultados apontam novos possíveis biomarcadores preditores de resposta à IT em pacientes com HA e inibidor.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.875>

CARACTERIZAÇÃO DOS PACIENTES PEDIÁTRICOS HEMOFÍLICOS TRATADOS EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA DE SANTA CATARINA - UMA DÉCADA DA IMPLEMENTAÇÃO DO PROTOCOLO DE USO DE PROFILAXIA PRIMÁRIA

JSF Donadel, VKB Franco, AL Nunes, CC Souza, FDB Nascimento, SR Silveira, LA Souza, JSS Ferreira-Filho, RR Iop, G Genovez

Centro de Hematologia e Hemoterapia de Santa Catarina (HEMOSC), Florianópolis, SC, Brasil

Objetivos: Descrever o perfil clínico e terapêutico dos pacientes pediátricos hemofílicos incluídos no protocolo de profilaxia primária nos 10 anos de implementação do protocolo em um centro de referência de tratamento do Estado de Santa Catarina. **Material e métodos:** Trata-se de um estudo de coorte, descritivo, retrospectivo, observacional. Foram incluídos todos os pacientes pediátricos hemofílicos incluídos no programa de profilaxia primária que iniciaram o tratamento nos ambulatorios dos Centros de Hematologia e Hemoterapia de Santa Catarina, localizados nas cidades de Blumenau, Chapecó, Criciúma, Florianópolis, Joinville, Lages/SC, dentre o período de janeiro/2012 a dezembro/2022. **Resultados:** Foram incluídos 48 pacientes, em que 97,9% apresentavam diagnóstico de Hemofilia A e 87,5% foram classificados como grave. A mediana de idade de início da profilaxia primária foi de 14,5 meses (IIQ 10-21), na qual 81,25% iniciaram a profilaxia uma vez por semana com uma média de dose de fator VIII recombinante de 46,4 UI/kg ($\pm 11,72$). Aproximadamente 60% dos pacientes fizeram uso do fator anteriormente à profilaxia e 70,8% dos pacientes iniciaram a profilaxia nos primeiros 50 dias de exposição ao fator. Evoluíram com o desenvolvimento de inibidor 31,25% pacientes, e 80% apresentaram inibidor de alto risco. Em termos de frequência de pesquisa do inibidor, somente um paciente realizou a dosagem do inibidor nos primeiros 10 dias de início da profilaxia. 47,9% dos pacientes não coletaram inibidor nos primeiros 50 dias de início da profilaxia; 39,6% coletaram uma só vez e 12,5% coletaram duas ou mais vezes. Atualmente, continuam no programa de profilaxia primária 34 pacientes, seis pacientes estão na profilaxia secundária de longa duração após término da imunotolerância, quatro pacientes estão utilizando Emicizumab, três pacientes estão no protocolo de imunotolerância e um paciente foi a óbito. **Discussão:** A profilaxia primária iniciada nos primeiros anos de vida reduz a incidência de sangramentos espontâneos e com isso, evita o desenvolvimento de artropatia hemofílica, promovendo melhora na qualidade de vida dos pacientes com hemofilia moderada/grave. Atualmente, estudos clínicos sugerem iniciar assim que possível a profilaxia, com uma dose baixa uma vez na semana. Dos pacientes analisados, a mediana do início da profilaxia foi de 14,5 meses, em que a maioria foram expostos ao fator anteriormente, porém cerca de 80% conseguiram iniciar a profilaxia nos primeiros 50 dias de exposição ao fator. A possibilidade dos pacientes hemofílicos serem acometidos por inibidores decorre da interação entre diversos fatores genéticos e ambientais. Estima-se que em torno de 20 a 30% dos pacientes com hemofilia A grave podem apresentar inibidor em algum

momento de sua vida, principalmente após a exposição ao fator. No presente estudo, aproximadamente 30% dos pacientes desenvolveram inibidor, no qual 80% foram classificados como de alto título. **Conclusão:** A adoção da profilaxia primária nos pacientes pediátricos precocemente resulta em melhores resultados em termos de prevenção de sangramentos e artropatia, e o conhecimento do perfil clínico dos pacientes em uso da profilaxia primária auxilia no aprimoramento de condutas e manejo clínico destes pacientes.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.876>

INTERNAÇÕES PARA O TRATAMENTO DE HEMOFILIAS NO BRASIL DE 2018 A 2022 - UM ESTUDO ECOLÓGICO

GF Tosta^a, PV Villar^b, PCSJ Moreira^b, CSMC Silva^b, JUS Paixão^b, JRDS Evangelista^b, PF Diverio^b, GJ Almeida^c, KG Frigotto^c, VRGA Valviesse^c

^a Universidade de Santa Cruz do Sul (UNISC), Santa Cruz do Sul, RS, Brasil

^b Universidade do Grande Rio Professor José de Souza Herdy (UNIGRANRIO), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^c Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução/Objetivos: A hemofilia é um distúrbio hemorrágico causado pela deficiência de fatores de coagulação, associado a morbidade e mortalidade significativas. Ela pode ser dos tipos A, B e C, relacionados à deficiência dos fatores VIII, IX e XI, respectivamente. A maioria dos casos é hereditária, mas até um terço pode ocorrer por mutações espontâneas. A forma adquirida é rara. O grau de acometimento e a apresentação clínica variam de acordo com a atividade residual dos fatores de coagulação. O tratamento teve grandes avanços, mas ainda não estão amplamente disponíveis. O objetivo deste trabalho é descrever os dados de internações hospitalares no Brasil para tratamento de hemofilias nos últimos 5 anos. **Material e métodos:** Trata-se de um estudo ecológico, utilizando dados públicos referentes as internações para o tratamento de hemofilias no Brasil, coletados do Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH/SUS), entre janeiro de 2018 a dezembro de 2022. As variáveis selecionadas foram: ano de atendimento, internações, caráter de atendimento e óbitos. O programa Microsoft Excel foi utilizado para tabulação e cálculo das taxas dos dados. **Resultados:** Foram registradas 2.750 internações. Nos anos de 2018 e 2022 respectivamente: 578, 604, 493, 557 e 518. Sendo 83,9% de urgência (U), e 16,1% eletivas (E). A taxa de óbitos foi de 1,78%, desses 14,3% em internações E e 85,7% de U. Os anos de 2018 a 2022, registraram, respectivamente: 1,90% (18,2% E/81,2% U), 0,82% (40,0% E/60,0% U), 1,82% (11,1% E/88,9% U), 1,82% (8,3% E/91,7% U), e 2,15% (8,3% E/91,7% U). **Discussão:** O Brasil possui a quarta maior população de hemofílicos do mundo. Neste estudo o maior número de internações foram nos anos de 2019 e 2021, e 2020 teve o menor número, tendo como hipótese a influência

direita ou indireta da pandemia de COVID-19. Segundo a *World Federation of Hemophilia* (WFH), em 2018 foram registradas em 21.1% internações no mundo, 8.8% em 2019, 14% em 2020, 9.4% em 2021, 8% em 2022, discordante da maioria dos nossos dados, exceto 2018. As taxas de óbitos encontradas neste estudo foram maiores em 2022 e 2018, e a menor em 2019, também tendo como hipótese a influência direta ou indireta da pandemia de COVID-19. Segundo a WFH, a taxa de óbitos mundial de 2018 a 2021 foi <1%, sem dados sobre 2022. Discordante dos nossos dados. Porém somente alguns países reportam dados para a WFH, e o Brasil não está na lista. Mais de 80% das internações foram em U, corroborando com a literatura. As limitações deste estudo são a não disponibilidade nos registros no SIH/SUS dos tipos das hemofilias, motivo da internação, e suas causas de óbito. **Conclusão:** Observou-se neste estudo um maior número de internações nos anos de 2019 e 2021, e 2020 com o menor número. Quanto à taxa de óbitos, foi maior nos anos de 2022 e 2018 e menor em 2019. Sendo a maioria das internações e óbitos de urgência. Indicando uma alta taxa de internações e óbitos no país. Os pacientes com hemofilia apresentam risco de sangramentos importantes se não realizada a terapia adequada. Este estudo ressalta a importância da disponibilidade de novos medicamentos, e da melhora no registro de dados sobre hemofilias no SIH/SUS, como informações sobre seus tipos, motivo das internações e causas de morte, para permitir uma melhor compreensão da doença, considerando suas características e prognósticos específicos.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.877>

PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO E ETIOLOGIAS DE PACIENTES ATENDIDOS EM AMBULATÓRIOS DE HEMATOLOGIA COM ALTERAÇÕES NO COAGULOGRAFA ENTRE 2020 E 2023: UMA SÉRIE DE CASOS

JVFA Cordeiro, GJ Almeida, VL Abreu, ICR Diogo, TPDF Nascimento, FOC Souza, JB Barros, TS Lichotti, KG Frigotto, VRGA Valviessse

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: Coagulopatias são desordens da hemostasia secundária, afetando diretamente a formação do coágulo de fibrina. Deve-se suspeitar de tais doenças quando há apresentação de sinais e sintomas sugestivos, como dificuldade de cicatrização, hematomas, hemartroses e sangramentos mucosos. A investigação diagnóstica inicial depende, principalmente, do tempo de atividade de protrombina (TAP), do tempo de tromboplastina parcial (PTT), do teste da mistura com TAP e PTT e do tempo de trombina (TT). A dosagem de fibrinogênio e a quantificação da atividade de fatores específicos encaminham para o diagnóstico definitivo. A instituição de um diagnóstico definitivo é fundamental para evitar complicações subjacentes às coagulopatias, bem como para redução da morbimortalidade de procedimentos invasivos. **Apresentação dos casos:** Foram encaminhados a 4 serviços

públicos e privados de hematologia 23 pacientes para a investigação de coagulopatias. A média de idade dos pacientes foi de 26 anos, sendo composta 57% pelo sexo feminino. Oito eram assintomáticos, os outros apresentavam síndromes hemorrágicas com apresentação clínica variável: hipermenorrea em 3 pacientes; 1 com metrorragia; 1 com hemartrose; 1 apresentando otorragia; 2 com gengivorragia; 3 com hematomas; 1 com dificuldade na cicatrização com formação de colóides e história de sangramento expressivo após lesão ou procedimentos invasivos em 7 pacientes. Os pacientes assintomáticos foram encaminhados para a investigação de PTT prolongado, dos quais 3 pacientes foram diagnosticados com Doença de Von Willebrand (DVW) tipo 1; 3, com deficiência do fator XII – não se enquadra como uma doença, mas apenas uma condição; 2, com a presença do anticorpo antifosfolípido (sem Síndrome do Anticorpo Anti-Fosfolípido). Dos pacientes sintomáticos, apenas 2 apresentavam como alteração laboratorial inicial o prolongamento exclusivo do TAP – cujo diagnóstico era a deficiência do fator VII; 7, pacientes com prolongamento exclusivo do PTT – cujo diagnóstico de 4 desses era DVW do tipo 1, 1 com DVW tipo 2A e 2 com hemofilia A branda; uma paciente apresentava TAP, PTT e dosagem de fibrinogênio normais, com diagnóstico de deficiência do fator XIII. O restante dos pacientes apresentou TAP e PTT prolongados, sendo 1 paciente com deficiência do fator X; 1, com deficiência mista dos fatores V e VIII; 1, com deficiência mista dos fatores V e VII; 1, com deficiência mista dos fatores VII e VIII; 1 paciente com deficiência dos fatores II, VII, IX e X com teste da mistura sem correção, sendo diagnosticado como intoxicação cumarínica por síndrome de Munchausen por procuração. A complicação mais frequente foi a anemia ferropriva por sangramento crônico em 21%. E observou-se que 6 pacientes eram filhos de relacionamentos consanguíneos. **Conclusão:** A média de idade dos pacientes foi de 26 anos, sendo a maioria do sexo feminino. A etiologia mais prevalente foi a DVW tipo 1 e o sintoma mais comum foi história de sangramento expressivo após lesão ou procedimentos invasivos. As coagulopatias são doenças, por vezes, subdiagnosticadas, gerando aumento da morbidade em procedimentos invasivos e traumas. Dessa forma, seu diagnóstico é essencial para a correta instituição do tratamento, tendo em vista que deficiências distintas são tratadas com hemoderivados diferentes.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.878>

STANDARDIZATION OF LUPUS ANTICOAGULANT STUDY: 8 RECOMMENDATIONS FOR ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME DIAGNOSIS - VISION FROM LATIN AMERICA EXPERTS

C Borella^a, T Leonel^a, GR Ramos^b, DD Ribeiro^c, J Aldunate^d, S Ouvia^e, CM Perez^f

^a Siemens Healthineers, São Paulo, Brazil

^b Hemostasia and Hematology H&H Lab, Bogotá, Colombia

^c Hemostasis Outpatient Clinic of The Hematology/Oncology/Functional Unit, Hospital das Clínicas,

Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, Brazil

^d Clinical Laboratory Redsalud SpA, Santiago, Chile

^e Hemostasis & Thrombosis DASA – Labmedicina SA, Buenos Aires, Argentina

^f Siemens Healthinners, Bogotá, Colombia

Background: The diagnosis of antiphospholipid syndrome (APS) is challenging in Latin America (LAM). There is no standardization of its principal type of diagnosis testing: the lupus anticoagulant (LA) test. The advisory board, with experts from different Latin American countries, to try to establish a standardization and better outcomes true to the clinical condition of the APS, drew up a consensus with 8 main recommendations: (1) For the determination of the activated partial thromboplastin time (APTT) test, there is lots of products available in the diagnostic market. Therefore, clarifications on the composition of the product should always be consulted, so APTT can be evaluated with components sensitive to the presence of LA. (2) The proximity between prescribers and laboratories is important to mitigate the test time-response. When not possible, the volume of data produced by the LA test could be high, leading to difficulties in finding the valuable clinical data. The establishment of this communication channel should increase the effectiveness of the LA investigation. (3) Preanalytical and analytical factors, added to the heterogeneity of anti-lupus antibodies and their forms of interaction with phospholipid-associated proteins, are limiting factors for LA tests when detecting all LA. The physician must provide a detailed description of the request, along with medical advice after positive results. Also, the laboratory performing the exam must receive qualified information. The recommendation is a standardized questionnaire for anamnesis on the use of anticoagulants. (4) On the pre-analytical, a clear analysis requires joint evaluation of basic routine tests, as PT/APTT. The unanimous recommendation: on every lupus anticoagulant study request, PT/APTT should be performed to screen the analysis and complement the interpretation. (5) Recent guideline recommends the application of APTT with different concentrations of phospholipids as a 2nd methodology and the mixing test. This needs a careful interpretation: false negative should be a constant alert. (6) Costs of reagents and consumables for performing the tests (screening, mixing and confirmation) of the LA test are challenging. Each laboratory manages its need to expand LA research, including additional APTT test. A strong recommendation is to seek, with health insurers and government agencies, and to merge the trials for the LA research into a single set, the Lupus Anticoagulant Study, covering all the tests necessary for the diagnosis. (7) The assessment and identification of diseases such as APS is not simple and requires knowledge from prescribers for suspicion, evaluation, diagnosis, and monitoring. The strongest recommendation for LAM is the development of a cover sheet for LA results in a standardized, and clear sequence. (8) The study of LA requires familiarity with the terms that comprise its analysis, different ways of informing and/or referring to the same terms can cause doubts to prescribers. The elaboration of an official nomenclature for LA studies to understand the results uniformly in an intuitive and clear way of the mnemonic used must be done. The

adhesion to those recommendations will propose a more assertive communication between laboratories and all medical areas, bringing better outcomes to the patients' pathway.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.879>

SANGRAMENTO GRAVE EM PACIENTE COM HEMOFILIA A GRAVE E INIBIDOR EM USO DE EMICIZUMABE - RELATO DE CASO

ANL Prezotti, AFR Lopes, JSM Duarte,
A Roch-Neto, AEMQ Liparizi, MDPSV Orletti,
GALD Santos, BA Calatrone, DRC Silva,
DMDC Rocha

Centro Estadual de Hemoterapia e Hematologia
Marcos Daniel Santos (HEMOES), Vitória, ES, Brasil

Introdução/objetivo: Acredita-se que o Emicizumabe possa induzir uma hemostasia equivalente ao nível de Fator VIII (FVIII) de 15 a 20 UI/mL na corrente sanguínea e pode ter sido um fator contribuinte para o desfecho positivo observado no caso relatado. Esse caso envolveu um paciente com hemofilia A grave (FVIII<1%) e inibidor, em tratamento com Emicizumabe, que sobreviveu mesmo após sofrer múltiplas perfurações por arma de fogo e arma branca. O objetivo deste estudo foi documentar e apresentar esse caso como evidência dos possíveis benefícios do uso de Emicizumabe em situações de trauma grave em pacientes com hemofilia A e inibidor.

Material e métodos: Relato de caso de paciente com hemofilia A grave e inibidor em uso de Emicizumabe de forma profilática. **Resultados:** Jovem de 22 anos de idade, com hemofilia A grave e inibidor, em uso de Emicizumabe após falha de resposta à imunotolerância. Recentemente, ele sofreu uma situação crítica ao ser vítima de 6 perfurações por arma de fogo e 2 por arma branca. O resgate levou cerca de 40 minutos para chegar até ele. Ao chegar no hospital, o paciente apresentava múltiplos ferimentos por arma de fogo no braço direito, na região do hemitórax esquerdo abaixo do mamilo, no ombro esquerdo, na mão esquerda e uma perfuração tangencial no couro cabeludo occipital. Adicionalmente, ele apresentava duas perfurações por arma branca, uma no braço direito e outra na região cervical posterior. Além disso, o paciente também sofreu uma fratura nos ossos da mão esquerda, resultante de um trauma causado por um martelo. Os sinais vitais do paciente se mantiveram estáveis, apesar de apresentar hemopneumotórax à esquerda, o que demandou drenagem torácica. Inicialmente, foi administrada uma dose de concentrado de fator VII recombinante ativado (rFVIIa) de 90 mg/kg (3 doses), mas posteriormente a terapia foi ajustada para Fator VIII (FVIII) a cada 12 horas, devido ao resultado de inibidor disponível mais recente ser de 3,8 Unidades Bethesda (UB). O débito do dreno torácico estava elevado e a hemoglobina do paciente caiu de 10,2 g/dL para 4,9 g/dL durante a internação, resultando na transfusão de 7 unidades de concentrado de hemácias. Os pontos de entrada dos projéteis de arma de fogo foram suturados após uma reavaliação, visando melhor hemostasia, apesar de terem passado mais de 6 horas desde o ocorrido. Novo resultado de inibidor colhido de rotina um dia antes do incidente foi de 21,9 UB e o tratamento com o

rFVIIa foi retomado, resultando em controle efetivo do sangramento. O dreno torácico foi removido após 5 dias e o paciente teve alta após 7 dias de internação. Durante o período no hospital, a dose semanal de Emicizumabe foi mantida em 1,5 mg/kg. O consumo de rFVIIa durante a hospitalização totalizou 1750 mg (35 mg/kg), enquanto o consumo do concentrado de FVIII foi de 12.000 UI (240 UI/kg). **Conclusão:** O paciente conseguiu sobreviver apesar da gravidade da doença hemorrágica e da presença de inibidor, provavelmente devido à profilaxia com Emicizumabe, que permitiu o tempo necessário para a implementação do tratamento hospitalar adequado.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.880>

OTIMIZANDO O USO DO EMICIZUMABE EM PACIENTES COM HEMOFILIA A E INIBIDOR POR MEIO DO SOFTWARE CALIBRA

ANL Prezotti, AEMQ Liparizi, DMDC Rocha, A Roch-Neto, SS Marcondes, GALD Santos, BA Calatrone, MDPSV Orletti, JA Silva, JSM Duarte

*Centro Estadual de Hemoterapia e Hematologia
Marcos Daniel Santos (HEMOES), Vitória, ES, Brasil*

Introdução/Objetivo: O Emicizumabe é administrado por via subcutânea, com a dose calculada em mg/kg. Conforme instruções na bula, qualquer quantidade não utilizada no frasco deve ser descartada, resultando em desperdício financeiro. Este estudo teve como objetivo empregar a ferramenta Calibra com base no modelo farmacocinético populacional, para ajustar o intervalo das doses a fim de reduzir o desperdício do medicamento. **Material e métodos:** Foi empregado o software Calibra apoiada por um modelo farmacocinético populacional previamente disponível para o Emicizumabe. O tratamento de 2 pacientes pediátricos atendidos em nosso serviço foi ajustado, permitindo a avaliação dos custos e da economia associados ao medicamento. **Resultado:** No caso do primeiro paciente, de 1 ano de idade e com peso inicial de 12,2 kg, a dose de ataque do Emicizumabe foi de 30 mg (2,46 mg/kg) por 4 semanas. Utilizando o software, o intervalo entre as doses de manutenção foi ajustado para otimizar o conteúdo do frasco. Inicialmente, o frasco de 30 mg era administrado a cada 11 dias. Devido ao aumento de peso para 13,5 kg o intervalo entre as doses foi ajustado para a cada 10 dias, e durante esse período, o paciente não apresentou nenhum episódio hemorrágico. No caso do segundo paciente, também com 1 ano de idade e peso de 16,4 kg, a dose de ataque foi de 49,2 mg (3 mg/kg) por 4 semanas. Posteriormente, a dose de manutenção foi de 30 mg a cada 8 dias, sem ocorrência de episódios hemorrágicos. **Discussão:** Conforme os dados do software, no caso do primeiro paciente, o atual regime de tratamento resultará em 16 doses a menos por ano, economizando 480 mg de Emicizumabe. No caso do segundo paciente, serão 7 doses a menos por ano, poupando 210 mg do medicamento. Com o custo do frasco de 30 mg de Emicizumabe a R\$12.293,00, a economia anual estimada é de aproximadamente R\$196.688,00 para o primeiro paciente e

R\$86.051,00 para o segundo paciente. **Conclusão:** Pacientes com menor peso corporal podem se beneficiar ao aumentar os intervalos entre as doses e arredondar a dose para a utilização total do frasco de Emicizumabe. Isso pode resultar em uma redução significativa nos custos do tratamento, sem alterar de forma significativa os níveis sanguíneos do medicamento, de acordo com o modelo de farmacocinética usado no software.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.881>

PROFILAXIA PRIMÁRIA EM HEMOFILIA: ANÁLISE DE UMA DÉCADA DE TRATAMENTO

ANL Prezotti, JSM Duarte, DMDC Rocha, A Roch-Neto, AEMQ Liparizi, LAA Marchiori, GALD Santos, BA Calatrone, BM Prucoli, MDPSV Orletti

*Centro Estadual de Hemoterapia e Hematologia
Marcos Daniel Santos (HEMOES), Vitória, ES, Brasil*

Introdução/Objetivos: Apesar de a profilaxia primária ser o tratamento padrão para hemofilia, essa modalidade só foi introduzida no Brasil em 2011. O propósito deste estudo é analisar a progressão clínica de pacientes em profilaxia primária desde o início do programa. **Material e métodos:** Dados foram obtidos retrospectivamente nos prontuários, incluindo informações sobre o tipo e gravidade de hemofilia, desenvolvimento de inibidor, condição articular, presença de articulações alvo, escores articulares (HJHS e FISH) e tipo de concentrado de fator. **Resultados:** Foram incluídos 35 pacientes, 27 com Hemofilia A (HA) (26 HAG e 1 HAM) e 8 com Hemofilia B (HB) (6 HBG e 2 HBM). Quatorze com HA (51,8%) desenvolveram inibidor, sendo 10 (37%) de alto título e 4 (14,8%) baixo título. Nenhum com HB desenvolveu inibidor. Foi realizada a imunotolerância (IT) em 8/10 pacientes com HA e inibidor de alto título, com sucesso completo em 6, uma falha e um ainda em tratamento. Os outros 2 pacientes com inibidor de alto título não iniciaram a IT devido a desafios com o acesso venoso. O paciente que falhou a IT está atualmente em tratamento com Emicizumabe. Nos 4 pacientes com HA e inibidor de baixo título, o inibidor negatizou mediante o aumento da dose dos concentrados de FVIII e da frequência de infusões. A mediana de idade dos 35 pacientes é de 8 anos (1-15 anos). A taxa de sangramento anualizada (ABR) dos 35 pacientes no último ano foi de 1,5 (0-11), enquanto a taxa de sangramento articular anualizada (AJBR) foi de 0 (0-5). Nos pacientes com inibidor positivo (2), a ABR no último ano foi de 10,5 (10-11) e a AJBR foi de 4,0 (3-5). Com relação ao score HJHS, aplicado após os 4 anos de idade, a mediana foi de 0 (0-7) para o grupo. Entre aqueles que desenvolveram inibidor, a mediana do HJHS foi de 1,0 (0-7). Quanto ao escore FISH, que avalia a funcionalidade, a pontuação foi de 32 (30- 32) não havendo diferença entre o grupo com ou sem histórico de inibidores. Em relação ao desenvolvimento de articulação alvo, 4/14 (28,6%) pacientes que desenvolveram inibidor apresentaram articulação alvo no tornozelo durante o tratamento e destes, dois desenvolveram artropatia crônica na articulação. Os pacientes com HA receberam concentrado

de FVIII recombinante (Advate®) e os com HB receberam diversos concentrados de FIX derivados de plasma. **Discussão:** O tratamento profilático e a atenção multidisciplinar fornecidas pelo centro de hemofilia desempenharam um papel essencial na preservação da saúde musculoesquelética dessas crianças. Apesar de uma incidência significativa de inibidores, a IT demonstrou eficácia em 75% dos casos, com um paciente ainda em tratamento. No entanto, a gestão insatisfatória dos sangramentos em pacientes com inibidores resultou em necessidades não atendidas nesta coorte, levando ao desenvolvimento de articulações alvo e artropatia crônica. Nos pacientes atuais com inibidor e sem acesso venoso para realizar a IT, a ABR e AJBR elevadas podem aumentar o risco de artropatias futuras. **Conclusão:** A profilaxia primária diminuiu a incidência de articulação-alvo e artropatia crônica nesta coorte de pacientes em comparação com nossa coorte histórica, principalmente quando avaliamos os pacientes sem inibidor. O controle do sangramento dos pacientes com inibidor antes da IT e durante o tratamento de IT ainda é uma necessidade não atendida, com risco aumentado de desenvolvimento de artropatias.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.882>

HEMOFILIA A ADQUIRIDA: RELATO DE CASO

JA Rena^a, DR Spada^a, BN Nascimento^a,
GMM Pascoal^a, AFC Vecina^a, JR Assis^a,
MG Cliquet^a, EAD Santos^b, MA Goncalves^b

^a Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde,
Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-
SP), São Paulo, SP, Brasil

^b Conjunto Hospitalar de Sorocaba (SES/SECONCI),
Sorocaba, SP, Brasil

Introdução: A Hemofilia A adquirida (HAA) é uma rara desordem hematológica causada por autoanticorpos (imunoglobulina G policlonal) dirigidos contra o fator VIII endógeno. Acomete comumente a população idosa, e existem associações clínicas com malignidades, doenças autoimunes, gestação, puerpério, infecções, medicações e vacinas. No entanto, até 50% dos casos são idiopáticos. São comuns hematomas cutâneos, musculares e sangramentos mucosos, sendo as hemartroses menos comuns. A HAA deve ser considerada em pacientes com história recente de sangramentos mucocutâneos e/ou musculares com prolongamento isolado do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa). O diagnóstico é confirmado através da identificação de fator VIII reduzido e titulação de anticorpo contra o fator VIII. **Objetivo:** Relatar caso de paciente diagnosticado com Hemofilia A adquirida. **Metodologia:** Levantamento de prontuário, descrição e discussão de relato de caso clínico por meio de revisão da literatura. **Relato de caso:** Paciente do sexo feminino, 57 anos, apresentou hematomas no corpo e hematoquezia. Hemograma em 21/12/22 evidenciou: Hb 5,9 g/mL, TTPa > 120 segundos, Fator VIII 0,4 %, inibidor ao FVIII 147 UB/mL. Apresenta marcadores de autoimunidade e tumorais não reagentes. Foi iniciado suporte transfusional associado a prednisona 1 mg/kg/dia e complexo protrombinico ativado. A

paciente evoluiu com melhora clínica e queda de inibidor para 77 UB/mL. Contudo, em fevereiro de 2023, passou a apresentar hematoquezia e inibidor ao fator VIII de 152 UB/mL, sendo associado ciclofosfamida com resposta clínica e queda de inibidor para 30 UB/mL. Atualmente, aguarda Rituximabe para intensificação de resposta, já que mantém fator VIII abaixo de 1% e inibidor de 30UB/mL. **Discussão:** O manejo da HAA ocorre por meio do controle e prevenção de sangramentos, erradicação do inibidor e manejo da doença de base, caso exista. O controle de sangramentos ocorre por agentes hemostáticos como terapia by-pass como o fator VIIa recombinante ou o complexo protrombinico ativado. A erradicação do inibidor é baseada na terapia de imunossupressão que leva a remissão em cerca de 60-80% dos casos em 5-6 semanas. A imunossupressão é baseada em corticoterapia isolada ou associada a ciclofosfamida ou Rituximabe. **Conclusão:** O caso consiste em HAA idiopática em tratamento prolongado devido a refratariedade a primeira linha de imunossupressão, com resposta parcial a segunda linha de tratamento.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.883>

MOLECULAR GENETIC DIAGNOSIS BY NEXT-GENERATION SEQUENCING IN PATIENTS WITH HEMOPHILIA A IN FUNDAÇÃO HEMOMINAS

CGR Matosinho, SSA Perpétuo, DG Chaves

Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia do
Estado de Minas Gerais (Hemominas), Belo
Horizonte, Brazil

Hemophilia A (HA) is an X-linked coagulation disorder caused by a deficiency of the clotting factor VIII (FVIII). Diagnosis of HA is based on the dosage of plasmatic residual activity of FVIII. Brazilian HA patients are poorly molecularly diagnosed and there is a lack of genetic data about the FVIII gene variants in the country. The aim of this study was to perform molecular diagnosis of patients with HA treated at Fundação Hemominas using next generation sequencing (NGS). Patients were invited to participate when they attended appointments and/or examinations at Fundação Hemominas. A custom Illumina panel containing the coding region of the F8, F9, and FVW genes was used to prepare the libraries, and the run was performed on the MiSeq sequencer (Illumina). Reads were aligned with the reference genome GRCh38.p14 and variants were analyzed using dbSnp, ClinVar, LOVD (Leiden Open Variation Database), EAHAD (EAHAD Coagulation Factor Variant Databases), and Varsome. Thirty-six patients were included (25 with severe HA, 8 with moderate HA, and 3 with mild HA), five of whom had low gene coverage impairing analysis. In one patient, no variants were found in the F8 gene but only in the VWF gene. In the remaining 30 patients, 38 variants were identified in the F8 gene, classified as follows: 10 probably benign, nine probably pathogenic, nine pathogenic/probably pathogenic, four benign/probably pathogenic, three not reported, two benign/probably benign, and one variant of unclear significance (VUS). Pathogenic or likely pathogenic variants were identified in 25 patients (17 severe,

six moderate, and two mild). Among the pathogenic or probably pathogenic variants found, six are new (chrX:154993148; chrX:154954014; chrX:154931503; chrX:154929482; chrX:154930824; chrX:154837665) and 12 have been described previously (rs2073186194, rs1331801498, rs137852357, rs1168154820, rs137852358, rs137852367, rs1455987570, rs387906432, rs1367630608, rs1432162307, rs137852442, rs111033614). Three variants (chrX:154993148, rs137852367, and rs1455987570) are located in the plastocyanin-like 1 and F5/8 type A1 domains of the FVIII protein and cause alterations in the cDNA c.389G>A, c.566C>G, and c. 269T>G, respectively, as well as alterations in the proteins p.Gly130Glu, p.Ser189*, and p. Leu90Arg. Variant chrX:154954014 is located in the plastocyanin-like4 and F5/8 typeA2 domains of the FVIII protein and causes alterations in cDNA c.1779delC and protein p.Leu594fs. Five variants chrX:154931503, chrX:154930824, rs2073186194, rs137852357 and rs1168154820 are located in the B domain of the FVIII protein and each causes alterations in cDNA c.2287C>T, c.2962_2963insGT, c.3629delA, c.6496C>T, and c.3982C>T and protein changes in p.Gln763*, p.Gly989fs, p. Ile1213fs, p.Arg2166*, and p.Gln1328*. Two variants (rs1432162307 and rs137852442) are located in the plastocyanin-like5 and F5/8typeA3 domains of the FVIII protein and cause changes in cDNA c.5178G>C and c.5399G>A, respectively, and changes in protein p.Trp1726Cys and p. Arg1800His. The rs1367630608 variant is located in the plastocyanin-like6 andF5/8 typeA3 domains of the FVIII protein and causes alterations in cDNA c.5981T>G and protein p. Leu1994Arg. Two variants (chrX:154837665 and rs137852358) are located in the F5/8typeC2 domain of the FVIII protein and cause changes in cDNA c.6988C>T and c.6683G>A, respectively, and changes in protein p.Gln2330* and p.Arg2228Gln. Variants rs387906432, rs111033614, and rs1331801498 are not in any domain of the FVIII protein but each cause changes in cDNA c.43C>T, c.5123G>A, and c.6575-1G>A and in protein p. Arg15* and p.Arg1708His. In this context, molecular diagnosis proved to be important to determine which variants are responsible for the disease in patients.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.884>

ESTUDO DA ADESÃO AO TRATAMENTO PROFILÁTICO DOS PACIENTES COM HEMOFILIA, SEM INIBIDOR, ATENDIDOS EM CENTRO DE REFERÊNCIA DO CEARÁ

NM Beserra ^{a,b}, RM Camelo ^c, ES Nascimento ^b, CMG Machado ^b, RPG Machado ^b, SMC Dantas ^b, RPG Lemes ^b

^a Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará (Hemoce), Fortaleza, CE, Brasil

^b Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil

^c Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

A hemofilia hereditária, considerada uma doença rara, é uma coagulopatia ligada ao cromossomo X que se caracteriza pela ausência ou deficiência do Fator VIII na Hemofilia A e do Fator

IX na Hemofilia B. Os principais sinais clínicos que caracterizam a hemofilia são sangramentos intra-articulares (hemartroses), musculares ou em outros tecidos ou cavidades. O tratamento profilático de infusão do fator deficiente é atualmente o padrão ouro para evitar as hemartroses, que se recorrentes podem comprometer as articulações causando a artropatia hemofílica, a qual afeta consideravelmente a qualidade de vida desse grupo de pacientes. Sabe-se que a não adesão ao tratamento medicamentoso é o principal obstáculo para o sucesso da farmacoterapia em pacientes crônicos e ambulatoriais. E o controle dos sangramentos nos pacientes com hemofilia é mais eficaz naqueles que seguem as recomendações dos seus tratamentos. O objetivo deste estudo foi avaliar a adesão ao tratamento das pessoas com hemofilia A e B, sem inibidor, em regime de profilaxia, atendidos no Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará (HEMOCE), em Fortaleza. Trata-se de um estudo transversal, observacional e descritivo, com a coleta dos dados realizada no período junho e outubro de 2022, no ambulatório do HEMOCE em Fortaleza. Participaram do estudo os pacientes com Hemofilia A e B, em profilaxia há pelo menos 12 meses e sem inibidor. Foi aplicado um questionário específico para avaliação da adesão na hemofilia, o VERITAS-Pro. Além disso, foi estimada a adesão por meio da relação de doses dispensadas e doses prescritas dos fatores pró-coagulantes no período de 12 meses. Os registros das dispensações foram checados através das informações nas prescrições, e das saídas realizadas no sistema nacional, o Webcoagulopatias. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hemoce, com parecer de número 5.375.029. A amostra final foi de 106 pacientes, sendo que 67,0% eram adultos, 87,7% com hemofilia A, e 90,5% eram graves. Considerando as pontuações dos questionários utilizados, para o VERITAS-Pro, a média foi de 40,9 com mínima de 24 e máxima de 67, obtendo que 93,4% da população estudada possuía adesão ao tratamento. Os domínios com melhor desempenho para a adesão foram: Lembrança e Omissão, com média de 5,5 e 5,8, respectivamente. A avaliação da adesão pela relação entre as Doses Dispensadas e Doses Prescritas foi abaixo do resultado mostrado pelo VERITAS-Pro, com apenas 44,3% dos pacientes com adesão. Diante dos resultados encontrados, observou-se que a taxa de adesão ao tratamento profilático, medido pelo questionário VERITAS-Pro, foi bem elevada, e houve uma grande diferença dessa taxa quando comparado ao outro método. Espera-se que estes resultados possam servir de base para a realização de mais pesquisas sobre o tema, a fim de se conhecer melhor o perfil das pessoas com hemofilia, e propor melhorias contínuas para a promoção da adesão ao tratamento em coagulopatias.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.885>

PLASMIN GENERATION IN HEALTHY INDIVIDUALS

LFS Arzenares, SAL Montalvão, G Goes, B Martinelli, JM Annichino-Bizzacchi

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

Introduction: The fibrinolytic system is important for fibrin clot remodeling and lysis, alterations in it can lead to bleeding disorders or thrombotic events. Plasmin is a central enzyme in this process, and its function is the cleavage of fibrin. The kinetics of plasmin generation (GP) and its inhibition during fibrinolysis have been poorly understood, as the assays to quantify these parameters are limited and poorly accessible. Recently, new methods of GP have emerged and with it, relevant information about the plasmin has been obtained from the clinical practice. In this context, studies has been shown association of increased GP with acute phase of thrombotic thrombocytopenic purpura disease, as well as association of decreased GP with obesity and cardiovascular disease. Until now, GP profile of healthy individuals has not yet been studied. **Objective:** assessing the capacity of healthy individuals in plasmin generation and its association with race, gender, age, weight, habits, lipid profile, renal profile, hepatic profile and inflammation. **Material and methods:** The study was conducted at the hemostasis laboratory of the blood center at UNICAMP. Samples from healthy individuals were collected between September 2020 and June 2023. A questionnaire was applied to acquire demographic data, medications in use and habits such as smoking and alcoholic beverages. For the assessment of plasmin generation capacity, five parameters were obtained: (1) Lag time LT-GP, (2) Maximum absorbance MA-GP, (3) Maximum velocity VM-GP, (4) Area under the curve AUC-GP, (5) Time to maximum velocity TVM-GP. Total cholesterol, LDL, HDL Triglycerides, blood glucose, creatinine, TGO, TGP and C-reactive protein were assessed. Statistical data were performed in SPSS software. **Results and discussion:** A total of 100 healthy individuals with a median age of 46 (19-73) were included in this study. The prevalence of white ethnicity was 77% while black was 23%. Although the literature shows significant differences between GP among African and European descendants, in this study this difference was not significant. Obesity classified by BMI had a median of 28 (17-48) and GP was not influenced by it. Interestingly, the age group over 60 years presented higher LT-GP ($p=0.009$) compared to individuals between 18-30 years, and men presented lower MA-PG ($p=0.003$), VM-PG ($p=0.011$) and AUC-PG ($p=0.016$) when compared to females. The association between plasmin generating capacity and male was confirmed by multivariate linear regression analysis in different applied models. Regarding Lipids, abnormal results was found in close 40% of individuals, however no association was found with GP. C-reactive protein test was abnormal in more than 50% of individuals and showed correlation with MA-PG, MV-PG and AUC-PG. **Conclusions:** Tests assessing the capacity of the fibrinolytic system are not yet accessible. New developments for GP has been shown promising results. For the first time, the GP profile and its association with demographic data and biochemical laboratory markers were evaluated in health individuals. Men have lower plasmin generating capacity compared to women and inflammatory indices such as C-reactive protein appear to contribute to plasmin modulation.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.886>

ASSISTÊNCIA MÉDICA NOS CENTROS DE TRATAMENTO DE HEMOFILIA NO BRASIL: RESULTADOS PRELIMINARES

PP Inácio^{a,b}, MDRF Roberti^a, SRR Batista^a, YRA Gea^a, IA Marinho^a, TH Anegawa^c, ECP Araújo^d, LEM Carvalho^e, JMS Castro^f, MM Curado^g, CBF Dametto^h, LI Ferreira Filhoⁱ, SS Figueiredo^j, RF Fonseca^k, PC Giacometto^l, AAG Guimarães^m, V Moraesⁿ, DCF Neves^o, TCP Pinheiro^p, ISS Pinto^q, SR Rigo^r, A Sambo^s, RM Camelo^t

^a Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, GO, Brasil

^b Hemolabor, Goiânia, GO, Brasil

^c Hemocentro do Paraná, Londrina, PR, Brasil

^d Hemocentro do Sergipe, Aracaju, SE, Brasil

^e Hemocentro do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil

^f Hemocentro do Alagoas, Maceió, AL, Brasil

^g Hemocentro do Tocantins, Palmas, TO, Brasil

^h Hemocentro do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil

ⁱ Hemocentro do Piauí, Teresina, PI, Brasil

^j Hemocentro da Paraíba, João Pessoa, PB, Brasil

^k Hemocentro de Goiás, Goiânia, GO, Brasil

^l Hemocentro do Paraná, Maringá, PR, Brasil

^m Hemocentro de São José do Rio Preto, São José do Rio Preto, SP, Brasil

ⁿ Hemocentro de Roraima, Boa Vista, RR, Brasil

^o Fundação Hemeron, Porto Velho, RO, Brasil

^p Hemocentro do Acre, Rio Branco, AC, Brasil

^q Hemocentro do Pará, Belém, PA, Brasil

^r Hemocentro Regional de Cascavel (HEMEPAR), Cascavel, PR, Brasil

^s Hemocentro Unicamp, Campinas, SP, Brasil

^t Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

Objetivos: O Brasil oferece um modelo de atendimento gerenciado do pelo Ministério da Saúde com o apoio dos hemocentros estaduais para tratamento às pessoas com hemofilia. Embora todos os Estados brasileiros ofereçam o atendimento preconizado, o perfil local dos Centros de Tratamento de Hemofilia (CTHs) não é bem conhecido. Esse estudo visa descrever o perfil de assistência médica em CTHs no Brasil. **Materiais e métodos:** Esta análise faz parte do projeto PATCH: Assistência Pública as pessoas com hemofilia no Brasil, cujo objetivo é avaliar o cuidado de indivíduos brasileiros que vivem com hemofilia conforme indicadores de estrutura, processo e resultado. Para tal, foi desenhada uma amostra dos CTH brasileiros, compostos por hemocentros coordenadores (HC) e regionais (HR). Utilizou-se questionário autoaplicável para tal finalidade. Os resultados são descritos em frequência. **Resultados:** Um total de 26 hemocentros brasileiros (13 HC e 13 HR) compuseram esta amostra preliminar. Nestes, foi verificada a presença de 182 médicos de diversas especialidades com predominância de hematologistas (51,6%). Em 8 (30,8%) destes centros há a presença de hematopediatras ($n=11$). Metade dos CTH disponibiliza pelo menos um hematologista

para atendimento exclusivo aos pacientes hemofílicos. Apenas 1 centro não dispõe de hematologista sendo o atendimento realizado por médico generalista. Observou-se a presença de 55 médicos generalistas em 16 CTH. Em 3 CTH foram descritos a presença de ortopedistas, fisiatra em 2 e radiologistas em 2. Três centros relataram a presença de 1 infectologista, 1 ginecologista e 1 geneticista. Não foi observada a presença de geriatra, reumatologista ou imunologista nos 26 centros. Foi relatada educação permanente para médicos em 22 centros (84,6%). **Discussão:** O atendimento médico aos pacientes com hemofilia no Brasil é realizado por especialistas em hematologia na ampla maioria dos CTHs avaliados, mas o acesso a demais especialidades que poderiam melhorar o desfecho clínico das sequelas e multimorbidades dos pacientes ocorre através de maneira mais restrita nos diversos CTHs. **Conclusões:** Conhecer o perfil de atendimento médico disponível nos hemocentros Brasileiros que ofertam tratamento aos pacientes hemofílicos pode possibilitar traçar uma estratégia de melhoria de qualidade de atendimento a estes pacientes.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.887>

ESTUDO DA QUALIDADE DE VIDA DOS PACIENTES COM HEMOFILIA, EM REGIME DE PROFILAXIA, ATENDIDOS EM CENTRO DE REFERÊNCIA DO CEARÁ

NM Beserra ^{a,b}, RM Camelo ^c, ES Nascimento ^b, CMG Machado ^b, RPG Machado ^b, SMC Dantas ^b, RPG Lemes ^b

^a Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará (Hemoce), Fortaleza, CE, Brasil

^b Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil

^c Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

Com o avanço dos tratamentos na Hemofilia, a qualidade de vida teve um ganho importante. Entretanto, anteriormente, o cenário era de crianças que não podiam brincar e sangravam constantemente, e muitas delas se tornaram adultos com sequelas articulares importantes, com impacto negativo na qualidade de vida dessas pessoas. Felizmente, com o ganho da inserção do tratamento profilático e dos diversos tipos de medicamentos pró-coagulantes na perspectiva atual, as pessoas com hemofilia são estimuladas a terem uma vida quase sem limitações, permitindo uma qualidade de vida muito superior para as crianças e adultos que seguem corretamente as recomendações de seus tratamentos. Por este motivo, a mensuração da qualidade de vida em hemofilia tem sido cada vez mais importante de ser avaliada. O objetivo deste estudo foi mensurar a qualidade de vida dos pacientes com hemofilia A e B, sem inibidor, em regime de profilaxia, atendidos no Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará (Hemoce), em Fortaleza. Trata-se de um estudo transversal, observacional e descritivo, com a coleta dos dados realizada no período junho e outubro de 2022, no ambulatório do HEMOCE em Fortaleza. Participaram do estudo os pacientes com Hemofilia A e B, em profilaxia há pelo menos 12 meses e sem inibidor. Foi aplicado um

questionário genérico para avaliação da qualidade de vida, o qual também tem sido utilizado na hemofilia, o SF-36, subdividido em oito domínios, que ainda podem ser compilados em dois Componentes: Físico (CF) e Mental (CM). O questionário possui uma escala de pontuação de 0 a 100, na qual a maior pontuação reflete melhor qualidade de vida. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hemoce, com parecer de número 5.375.029. A amostra final foi de 78 pacientes, sendo que 85,1% eram adultos, 93,5% com hemofilia A, e 96,2% eram graves. A avaliação global da qualidade de vida das pessoas com hemofilia A e B, em profilaxia, mostrou que os menores escores foram nos domínios Dor (59,3; $\pm 24,9$) e Estado Geral de Saúde (57,3; $\pm 20,1$), e os maiores escores foram nos domínios Saúde mental (85,0; $\pm 16,9$) e Aspecto social (72,4; $\pm 24,0$). Quando feito a análise pelos níveis dos escores dos Componentes Físico (CF) e Mental (CM), obteve-se média de 61,9 e 74,1, respectivamente, ratificando que os aspectos associados à saúde mental dos paciente com hemofilia são melhores quando comparados aos da saúde física. Esses achados podem ser decorrentes da maioria dos pacientes serem adultos e possuírem alguma sequela por não terem tido tanto acesso a tratamento profilático na infância, diferentemente das crianças e adolescentes que já nasceram numa era com a profilaxia disponível no Brasil. Desse modo, os resultados reforçam a importância do tratamento adequado para limitar a carga física e os danos articulares a longo prazo associados à hemofilia; assim, é importante que mais ações voltadas ao cuidado da saúde articular sejam promovidas pela equipe de saúde e centro de tratamento envolvidos.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.888>

AVALIAÇÃO LABORATORIAL NOS CENTROS DE TRATAMENTO DE HEMOFILIA BRASILEIROS: DADOS PRELIMINARES DE ESTUDO NACIONAL MULTICÊNTRICO

MDRF Roberti ^a, PP Inácio ^{a,b}, SRR Batista ^a, YRA Gea ^a, IA Marinho ^a, TH Anegawa ^c, ECP Araújo ^d, LEM Carvalho ^e, JMS Castro ^f, MM Curado ^g, CBF Dametto ^h, LI Ferreira Filho ⁱ, SS Figueiredo ^j, RF Fonseca ^k, PC Giacometto ^l, AAG Guimarães ^m, V Moraes ⁿ, DCF Neves ^o, TCP Pinheiro ^p, ISS Pinto ^q, SR Rigo ^r, A Sambo ^s, RM Camelo ^t

^a Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, GO, Brasil

^b Hemolabor, Goiânia, GO, Brasil

^c Hemocentro do Paraná, Londrina, PR, Brasil

^d Hemocentro do Sergipe, Aracaju, SE, Brasil

^e Hemocentro do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil

^f Hemocentro do Alagoas, Maceió, AL, Brasil

^g Hemocentro do Tocantins, Palmas, TO, Brasil

^h Hemocentro do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil

ⁱ Hemocentro do Piauí, Teresina, PI, Brasil

^j Hemocentro da Paraíba, João Pessoa, PB, Brasil

^k Hemocentro de Goiás, Goiânia, GO, Brasil

^l Hemocentro do Paraná, Maringá, PR, Brasil

^m Hemocentro de São José do Rio Preto, São José do Rio Preto, SP, Brasil

ⁿ Hemocentro de Roraima, Boa Vista, RR, Brasil

^o Fundação Hemeron, Porto Velho, RO, Brasil

^p Hemocentro do Acre, Rio Branco, AC, Brasil

^q Hemocentro do Pará, Belém, PA, Brasil

^r Hemocentro Regional de Cascavel (HEMEPAR), Cascavel, PR, Brasil

^s Hemocentro Unicamp, Campinas, SP, Brasil

^t Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

Objetivos: O diagnóstico de hemofilia é realizado através da dosagem da atividade coagulante do fator VIII na hemofilia A e do fator IX na hemofilia B. O ministério da saúde elaborou um manual de diagnósticos laboratorial das Coagulopatias Hereditárias e plaquetopenia e um de Manual de Hemofilia (2012 e 2015, respectivamente), visando padronizar diagnóstico e tratamento no Brasil. O tratamento oferecido nos Centros de Tratamento de Hemofilia (CTH) brasileiros se baseia na reposição profilática, rotineira e de urgência dos fatores coagulação. Para isso é necessário que os pacientes tenham acesso a monitorização laboratorial, incluindo a pesquisa de inibidores adquiridos dos fatores que estão sendo repostos. Este estudo visa descrever a disponibilidade e capacidade de avaliação laboratorial dos hemocentros brasileiros que tratam pacientes com hemofilia (PH). **Materiais e métodos:** Este estudo é multicêntrico, aprovado pelos comitês de ética locais (CAE53863221.8.0000.5078), e visou coletar informações de todos os CTHs brasileiros através do preenchimento de um formulário check-list autoaplicável. A coleta dos dados ocorreu entre julho de 2022 e julho de 2023 e os resultados obtidos foram descritos em frequência. **Resultados:** Responderam ao questionário 26 CTHs brasileiros, com dados sobre rotina de avaliação laboratorial dos PH. A dosagem regular de atividade do fator VIII é realizada em laboratório próprio em 13 (50%) centros avaliados. Em 6 (23%) ela é obtida em laboratório de referência externo e em 7 (27%) ela não é realizada. A atividade do fator IX é realizada localmente em 11 HCT (43%), obtida externamente em 5 (19%) e não realizada em 10 (38%). Os PH têm acesso a pesquisa do antígeno do fator VIII e do fator IX em 2 CTHs (7%) através de avaliação em laboratório referenciado. A titulação do inibidor pode ser obtida localmente em 10 CTHs (38%), externamente em 5 (19%) e não disponível para 11 centros (43%). Em caso de investigação pré-operatória da presença do inibidor em 18 (69%) CTHs isso é feito rotineiramente. Em 8 (30%) centros esta avaliação não faz parte da rotina de acompanhamento. A disponibilidade de atendimento laboratorial 24h por dia não é realizado em nenhum dos 26 CTHs. Quanto a avaliação genética, ela é possível em 3 (11%) hemocentros. Os PH devem realizar sorologias rotineiras para HIV, Hepatites e Sífilis. Essa coleta é semestral em 4 (15%) CTHs pelo menos anual em 21 (80%) CTHs. Em 16 (61%) CTHs o controle de qualidade é realizado no próprio hemocentro seguindo recomendações Nacionais. **Discussão:** A testagem laboratorial dos PH permite diagnóstico e ajustes terapêuticos durante o tratamento rotineiro e das intercorrências clínicas. A testagem laboratorial dos PH permite diagnóstico e ajustes terapêuticos durante o tratamento rotineiro e das intercorrências clínicas. Os CTHs brasileiros têm acesso a exames laboratoriais para manejo da hemofilia, mas a disponibilidade de realização

de tais exames no local de atendimento do paciente é muito variável. **Conclusão:** Dados nacionais sobre a disponibilidade de avaliação laboratorial nos CTHs brasileiros vão permitir estabelecer informações de vida real e possibilitar a sugestão de medidas de universalização do acesso ao diagnóstico e monitoramento na hemofilia no país.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.889>

ASSOCIAÇÃO DO POTENCIAL FIBRINOLÍTICO E RISCO DE MORTALIDADE EM PACIENTES COM CÂNCER

GSS Gois ^a, SAL Montalvão ^b, MEA Almeida ^b, TRA Anhaia ^a, BM Martinelli ^b, JBC Carvalheira ^a, NA Andreollo ^a, JC Teixeira ^a, JM Annichino-Bizzacchi ^a, AG Câncer ^a

^a Departamento de Anestesiologia, Oncologia e Radiologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

^b Laboratório de Hemostasia, Centro de Hematologia e Hemoterapia (Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

O câncer é um dos principais problema de saúde pública no mundo e está entre as quatro principais causas de morte antes dos 70 anos de idade. Pacientes com câncer enfrentam riscos de eventos tromboembólicos, complicações, progressão tumoral e morte. O sistema fibrinolítico desempenha um papel na fisiologia e patologia da fibrinólise e hemostasia, na degradação de matriz extracelular, migração celular, remodelação de tecidos, cicatrização de feridas, angiogênese e inflamação. Dessa maneira, o sistema fibrinolítico apresenta efeitos cooperativos que facilitam o crescimento de tumores e surgimento de metástases. As triagens para distúrbios fibrinolíticos são difíceis e os testes apresentam pouca padronização, atualmente na área da pesquisa, técnicas fluorimétrico de geração simultânea de trombina e plasmina vem sendo desenvolvidas, entretanto uma técnica “Padrão Ouro” ainda não foi alcançada. Dados prospectivos sobre o sistema fibrinolítico e sua relação com desfechos clínicos em pacientes com câncer são limitados. Este estudo prospectivo tem como objetivo avaliar o potencial fibrinolítico em pacientes com câncer e sua associação com mortalidade utilizando o método fluorimétrico de geração simultânea de trombina e plasmina (STP). O estudo incluiu 323 pacientes com progressão ou diagnóstico recente de câncer, acompanhados por 12 meses, e 148 indivíduos saudáveis. Durante o acompanhamento, 68 pacientes faleceram e 10 perderam seguimento. Em comparação com o grupo de controle, os pacientes com câncer apresentaram alterações nos parâmetros de geração de trombina consistentes com um perfil de hipercoagulabilidade, bem como um aumento nos parâmetros de produção de plasmina. Parâmetros relacionados à amplitude máxima (MA) da trombina (Wald 11,78, HR 1,02, $p < 0,001$), área sob a curva (AUC) da trombina (Wald 8,0, HR 1,02, $p = 0,005$) e tempo para velocidade máxima (tVmax) da plasmina (Wald 4,92, HR 1,0, $p = 0,027$) mostraram associação com risco de mortalidade na análise de

cox univariada. Essa associação foi estatisticamente significativa para a amplitude máxima (HR 1.02, p,004) e a área sob a curva da trombina (HR 1.02, p,0,025) após o ajuste para dados demográficos e clínicos. No entanto, essa associação não foi mantida para a plasmina. Em conclusão, este foi o primeiro estudo capaz de demonstrar a avaliação simultânea da geração de trombina e plasmina em pacientes com câncer recém-diagnosticados e não tratados. Observamos um perfil de hipercoagulabilidade em pacientes com câncer associado a maior amplitude e velocidade de produção de plasmina. Além disso, identificamos dois parâmetros com uma associação potencial com o risco de mortalidade: MA (amplitude máxima) e AUC (área sob a curva) para a geração de trombina. No entanto, nenhuma associação entre parâmetros da plasmina e mortalidade foi encontrada.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.890>

HEMOFILIA A ADQUIRIDA ASSOCIADA A SANGRAMENTO DE DISPOSITIVO: UM RELATO DE CASO

IO Corrêa ^{a,b}, LZ Munhoz ^{a,b}, MSR Oliveira ^{a,b}, HP Filik ^{a,b}, FRC Silva ^{a,b}, ER Passos ^a, TV Costa ^b, DB Lamaison ^b, JB Gazabon ^{a,b}, LM Fogliatto ^{a,b}

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

^b Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil

Objetivo: Relatar caso clínico de hemofilia A adquirida quadro clínico, exames laboratoriais de investigação e tratamento. **Relato:** Paciente masculino, 80 anos, previamente diabético e com insuficiência cardíaca de etiologia isquêmica. Encaminhado do ambulatório da cardiologia para internação em abril de 2023 devido aparecimento espontâneo de hematomas em todos os membros superiores e inferiores, além de hematoma ocular esquerdo em março de 2023. Paciente em uso de prévio de AAS 100 mg. Negava uso de outros anticoagulantes, paciente apresentava sangramento importante por óstio de catéter venoso central em jugular interna direita. Nos exames de triagem realizados apresentava tempo de protrombina de 13,4 segundos, RNI de 1,15 e tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) de 90 segundos, exames prévios do paciente de setembro de 2022 normais. Sendo assim, exames foram repetidos e confirmada alteração de TTPA. Realizado teste de mistura de TTPA com 62,3 segundos. Prosseguimos com investigação e realizado fator 8 com resultado menor do que 1%, inibidor do fato 8 de 248 e anticoagulante lúpico positivo. Devido sangramento por catéter venoso central, foi realizado fator 7 ativado com melhora do sangramento e corticoterapia com Prednisona 60 mg por dia. Além disso, realizadas tomografias de tórax e abdome, imunofenotipagem de sangue periférico sem evidência de neoplasia e investigação para doenças autoimunes, também negativa. **Discussão:** A hemofilia A adquirida é uma doença autoimune que gera distúrbio hemorrágico devido a produção de autoanticorpos neutralizantes de imunoglobulina G contra o fator 8. A doença é mais comum em idosos e tem como maior manifestação hematomas e hemorragias

subcutâneas, tendo os sangramentos mais graves como em sistema nervoso central comprometimentos mais raros. Na investigação é importante descartar causas secundárias como neoplasias e tem como tratamento a imunossupressão com corticoide e ciclofosfamida. Além disso, em caso de sangramentos, necessitamos da realização de fator 7 atividade para controle dos mesmos. **Conclusão:** Este relato de caso exemplifica um distúrbio hemorrágico grave e raro, além de mostrar que esses pacientes não podem ser submetidos a procedimentos invasivos visto desfecho de sangramento e necessidade de transfusão de fator.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.891>

ASSISTÊNCIA PÚBLICA ÀS PESSOAS COM HEMOFILIA NO BRASIL: UM ESTUDO MULTICÊNTRICO. DADOS PRELIMINARES DE ACESSO AO ATENDIMENTO DAS PESSOAS COM HEMOFILIA NOS CENTROS DE TRATAMENTO BRASILEIROS

RM Camelo ^a, PP Inácio ^{b,t}, SRR Batista ^b, YRA Gea ^b, IA Marinho ^b, TH Anegawa ^c, ECP Araújo ^d, LEM Carvalho ^e, JMS Castro ^f, MM Curado ^g, CBF Dametto ^h, LI Ferreira Filho ⁱ, SS Figueiredo ^j, RF Fonseca ^k, PC Giacometto ^l, AAG Guimarães ^m, V Moraes ⁿ, DCF Neves ^o, TCP Pinheiro ^p, ISS Pinto ^q, SR Rigo ^r, A Sambo ^s, MDRF Roberti ^b

^a Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

^b Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, GO, Brasil

^c Hemocentro do Paraná, Londrina, PR, Brasil

^d Hemocentro do Sergipe, Aracaju, SE, Brasil

^e Hemocentro do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil

^f Hemocentro do Alagoas, Maceió, AL, Brasil

^g Hemocentro do Tocantins, Palmas, TO, Brasil

^h Hemocentro do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil

ⁱ Hemocentro do Piauí, Teresina, PI, Brasil

^j Hemocentro da Paraíba, João Pessoa, PB, Brasil

^k Hemocentro de Goiás, Goiânia, GO, Brasil

^l Hemocentro do Paraná, Maringá, PR, Brasil

^m Hemocentro de São José do Rio Preto, São José do Rio Preto, SP, Brasil

ⁿ Hemocentro de Roraima, Boa Vista, RR, Brasil

^o Fundação Hemeron, Porto Velho, RO, Brasil

^p Hemocentro do Acre, Rio Branco, AC, Brasil

^q Hemocentro do Pará, Belém, PA, Brasil

^r Hemocentro Regional de Cascavel (HEMEPAR), Cascavel, PR, Brasil

^s Hemocentro Unicamp, Campinas, SP, Brasil

^t Hemolabor, Goiânia, GO, Brasil

Objetivos: As hemofilias são coagulopatias hereditárias que cursam com sangramentos espontâneos. O Ministério da Saúde (MS) estabelece diretrizes, protocolos de atendimento e provê gratuitamente o tratamento com Fatores de Coagulação

(FC). Apesar dos avanços nos últimos anos, visando a disponibilidade de tratamento universal e integral aos PH, o perfil dos Centros de tratamento de Hemofilia (CTHs) no Brasil ainda é pouco conhecido e muito variável. Este resumo discute sobre o acesso ao atendimento nos CTHs Brasileiros.

Materiais e métodos: Um questionário autoaplicável referente à estrutura física, recursos humanos e modalidade de atendimento foi elaborado pelos pesquisadores contendo questões pautadas nas diretrizes nacionais e internacionais. Todos os CTHs foram convidados a participar e, aqueles que aceitaram, foram incluídos no estudo. Os dados obtidos foram descritos em frequência. **Resultados:** Na data deste resumo obtivemos dados de 26 CTHs, sendo 13 Hemocentros Coordenadores e 13 Hemocentros Regionais. Eles respondem pelo tratamento de 4.441 PH e estão distribuídos nas cinco regiões brasileiras. Em caso de suspeita de Hemofilia, para obter a primeira consulta especializada, o paciente necessita de regulação em 17 (65%) dos 26 CTHs avaliados. Nos outros 9 (35%) o atendimento é imediato, padrão “porta aberta”. Em 6 (23%) CTHs o atendimento é realizado diariamente e 4 (15%) destes funcionam 24h/dia. Os demais CTHs (17, 65%) funcionam de 2ª a 6ª ou de segunda a sábado (3, 12%). Metade dos CTHs (23) tem capacidade de atendimento de urgência na própria unidade. O manejo da dor é disponibilizado aos pacientes em 18 (69%) centros. Em caso de necessidade de internação apenas 1 CTH possui tal recurso e 2 possuem o regime de hospital-dia. Ações de educação e treinamento aos pacientes para autogerenciamento das infusões são realizadas em 24 (92%) CTHs e 23 (88%) oferecem entrega domiciliar do FC para que o paciente não precise se deslocar até o serviço de atendimento para obter seu tratamento. O PH pode obter manejo de intercorrências em municípios distantes do hemocentro, pois 15 CTHs (58%) oferecem treinamento de unidades básicas de saúde. Dos 26 CTHs, 14 (54%) relatam realizar acompanhamento de mulheres portadoras de hemofilia, 17 (65%) realizam aconselhamento genético e 1 disponibiliza consulta com geneticista. **Discussão:** Todas as pessoas diagnosticadas ou suspeitas de hemofilia obtêm atendimento e tratamento nos CTHs Brasileiros. No entanto, a forma de acesso ao tratamento de rotina e de intercorrências em cada Hemocentro é variável. **Conclusão:** Conhecer a realidade do atendimento aos PH possibilitará sugerir um atendimento mais homogêneo aos pacientes brasileiros tendo em vista as diferentes características regionais próprias de cada centro.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.892>

AValiação DO USO DE ESTROGÊNIOs CONJUGADOS PARA O TRATAMENTO DE HEMORRAGIA DIGESTIVA BAIXA POR ANGIODISPLASIA: RELATO DE CASO

EGRA Câmara^a, CSSD Paiva^a, LJv Rodrigues^a,
SE Oliveira^a, GC Vieira^a, RBC Fagundes^{a,b},
FAD Pinto^a, LD Trindade^a, RLMB Lima^a,
MD Leão^{c,d}

^a Universidade Potiguar (UnP), Natal, RN, Brasil

^b Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (ISCMSp), São Paulo, SP, Brasil

^c Hospital do Coração de Natal, Natal, RN, Brasil

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

Introdução: As Angiodisplasias Gastrointestinais (AG) são malformações vasculares que acometem mais comumente o cólon, predispondo à ocorrência de Hemorragia Digestiva Baixa (HDB) em até 40% dos casos. As modalidades terapêuticas incluem a terapia endoscópica, arteriografia com angioembolização e, em casos refratários, a ressecção cirúrgica do segmento acometido. O manejo medicamentoso, por sua vez, é reservado aos doentes com lesões múltiplas, inaccessíveis via endoscopia, com falha ou contraindicação às terapias invasivas. O tratamento hormonal baseado no uso de estrogênio, com ou sem progesterona, constitui uma alternativa terapêutica para os pacientes com telangiectasia hemorrágica hereditária, doença renal terminal ou doença de Von Willebrand, tendo sua eficácia questionável nos casos de AG esporádica. **Objetivo:** Relatar caso de AG hemorrágica não hereditária refratária tratada com Estrogênios Conjugados (EC). **Relato de caso:** Paciente do sexo masculino, 55 anos, hipertenso e portador de diverticulose, deu entrada em hospital de referência com quadro de lipotímia, sudorese e melena 3 dias antes da admissão. Iniciada investigação por endoscopia digestiva alta e colonoscopia, ambas sem evidência de foco hemorrágico. Devido à persistência do sangramento e piora do estado geral, foi realizada laparotomia exploradora, com enterotomia duodenal e esclerose endoscópica de telangiectasia. Após 10 dias, na ausência de melhora clínica, optado por proceder arteriografia com embolização dos ramos das artérias jejunoileais e introdução de EC 0,625 mg via oral 8/8h, evoluindo após 3 dias com choque hemorrágico e necessidade de hemotransfusão. No quinto dia pós-operatório, foi realizada angiotomografia com presença de sangue em ampola retal e mantido tratamento clínico, evoluindo após o oitavo dia com recuperação do estado geral e melhora dos índices hematimétricos. **Discussão:** O efeito pró-trombótico dos EC é documentado devido estímulo ao aumento dos níveis plasmáticos dos fatores II, VII, VIII, X, Fibrinogênio e do Fator de Von Willebrand, tendo seu pico de ação no 7º dia de uso. Apesar da ação anti-hemorrágica, seu benefício em casos de AG ainda não é bem documentado. Nesse relato, é possível avaliar paciente refratário às medidas protocolares com melhora clínica e laboratorial após 8 dias da introdução do hormônio conjugado. **Conclusão:** O uso de EC como terapia medicamentosa pode ser benéfico em casos de angiodisplasia sangrante refratária à terapia de primeira linha devido ao seu efeito pró-coagulante. Entretanto, ainda são necessários estudos complementares para esclarecer a repercussão dessa abordagem terapêutica no tempo de internação e no desfecho clínico desse grupo de pacientes.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.893>

EFEITO DA OBESIDADE E DO SOBREPESO EM INDIVÍDUOS COM HEMOFILIA

ANL Prezotti, DMDC Rocha, LD Thom,
A Roch-Neto, AEMQ Liparizi, LAA Marchiori,
GALD Santos, JRZ Waiaandt, MDPSV Orletti,
JSM Duarte

Centro Estadual de Hemoterapia e Hematologia
Marcos Daniel Santos (HEMOES), Vitória, ES, Brasil

Introdução/Objetivos: A obesidade e o sobrepeso em pacientes com hemofilia (PCH) podem incluir complicações adicionais de saúde, como maior pressão sobre as articulações, aumento do risco de hemorragias, redução da mobilidade e dificuldades na infusão de medicamentos. Devido à terapia profilática, a sobrevida desses pacientes tem aumentado, impactando significativamente o sistema musculoesquelético. Avaliar a prevalência de obesidade e sobrepeso em PCH é importante para compreender melhor os efeitos desses fatores. **Material e métodos:** Dados de 107 PCH incluindo 41 hemofilia do tipo grave, 48 moderada e 18 do tipo leve (A e B). Os dados incluem peso e altura corporal, status do inibidor, escala Hemophilia Joint Health Status (HJHS), Taxa anualizada de sangramento (ABR) e Taxa anualizada de sangramento articular (AJBR), do último ano, infecção pelos vírus da hepatite B (HBV) e C (HCV), hipertensão e diabetes. **Resultados:** Dos 107 pacientes, 29 (27,1%) apresentaram sobrepeso e 19 (17,75%) eram obesos. Quando avaliados de acordo com a idade, no grupo de 0 a 17 anos ($n = 32$), a prevalência de sobrepeso e obesidade foi de 8 (23,5%) e 1 (3,12%), respectivamente. Nos maiores de 18 anos ($n = 75$), 21 (28%) apresentavam sobrepeso e 18 (24%) eram obesos. Quanto à presença de artropatia, a mediana do HJHS na faixa etária de 0 a 17 anos foi de 0 (0 - 9) no grupo sobrepeso, não avaliável no grupo obeso e 1 (0-7) de peso normal. Nos acima de 18 anos a mediana foi de 11,5 (0 - 48) no grupo sobrepeso, no grupo obeso 25 (3 - 63) e 19 (0 - 45) no grupo peso normal. A mediana de idade dos pacientes acima de 18 anos no grupo sobrepeso foi de 44 anos (27-63 anos), de 45 anos no grupo obeso (18-67 anos) e 37,5 anos (19-75 anos) no grupo peso normal. A presença de hipertensão e/ou diabetes foi verificada em 28/107 pacientes (26,2%), sendo que destes 28, 23 (82,1%) também tinham obesidade ou sobrepeso, sendo mais prevalente neste grupo de pessoas. Trinta e oito pacientes (35,5%) tinham HCV e destes 23 (60,5%) apresentavam sobrepeso ou obesidade, todos fatores de risco para disfunção hepática. **Discussão:** Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o IMC variando de 25 a 30 kg/m² e IMC ≥ 30 kg/m² representam sobrepeso e obesidade, respectivamente. A prevalência de sobrepeso e obesidade foi vista desde a infância e adolescência (28,1%), sendo ainda maior nos adultos acima de 18 anos (52%), similares às taxas apresentadas na população geral do Brasil. A prevalência de hipertensão arterial e diabetes, foram maiores nas PCH com sobrepeso e obesidade, quando comparados com os de peso normal. **Conclusão:** Dado o crescente aumento na incidência de sobrepeso e obesidade, associado a presença de comorbidades e uma sobrevida dos hemofílicos comparável à população em geral, torna-se crucial implementar medidas que combatam o sedentarismo, promovam hábitos alimentares saudáveis e

tratamento das artropatias, que podem ser um fator adicional para o ganho de peso nesses pacientes.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.894>

DEFICIÊNCIA DO FATOR XII DE COAGULAÇÃO: UM RELATO DE CASO

ML Soares^a, ACS Rocha^a, AVC Oscar^a,
JW Ferreira^a, JS Gomes^a, LQED Vale^a,
RM Bastos^a, RSF Júnior^a, SL Mesquita^a,
GF Silva^b

^a Universidade Federal do Maranhão (UFMA), São Luís, MA, Brasil

^b Centro de Hematologia e Hemoterapia do Maranhão (HEMOMAR), São Luís, MA, Brasil

Introdução/Objetivos: A deficiência do fator XII (moléstia de Hageman), é uma condição genética rara de herança autossômica recessiva, que resulta em alteração no exame de coagulograma. Na maioria dos casos, é assintomática, o que torna o seu diagnóstico difícil. No entanto, é importante ressaltar que indivíduos afetados por essa deficiência parecem ter uma maior suscetibilidade ao desenvolvimento de trombose. Este trabalho tem como objetivo reportar um caso de paciente com deficiência de fator XII e apresentar diagnóstico clínico raro. **Material e métodos:** Foi realizada uma revisão do tema em literatura na base de dados do PUBMED e do SciELO, além da análise de 01 caso em prontuário. **Resultados:** Paciente E.V. A.S, 20 anos, natural de São Luís-MA, chega ao atendimento ambulatorial em setembro de 2022 para avaliação pré-operatória a partir de um possível distúrbio de coagulação devido a alteração na relação TTPa (1,32). Não apresentava sintomas na ocasião e negava a execução de qualquer cirurgia prévia. Ao hemograma apresentava Hb: 13,2 g/dL, Leucócitos: 6990/mm³ (diferencial normal) e Plaquetas: 184.000/mm³. Apresentava ainda antígeno de Von Willebrand normal, INR: 1, relação TTPa: 1,26, Atividade de Von Willebrand: 82% (66%-175%), inibidor de Fator VIII negativo, anticoagulante lúpico negativo, Fator VIII: 78,3% (50%-200%), fibrinogênio: 233 mg/dL e curva de agregação plaquetária no ADP, epinefrina, ristocetina, colágeno e ácido aracdônico sem alterações. Na análise dos fatores da via intrínseca foi evidenciado Fator VII: 99% (70%-130%), Fator IX: 83% (60%-140%), Fator X: 108,7% (60%-130%), Fator XI: 96,9% (60%-140%), Fator XII: 54,3% (60%-140%), e Fator XIII: 119,1% (60%-140%), constatando-se a deficiência do Fator XII. **Discussão:** A deficiência do fator XII tem sua prevalência desconhecida - e geralmente é assintomática. Não há risco de sangramento, apesar da TTPa alterada. Contudo, a literatura associa a doença a quadros de trombose. Por conta da baixa frequência de aparecimento de sinais clínicos, o diagnóstico é pouco realizado, podendo ser feito através da mensuração sérica do fator XII. A tentativa de correção dos níveis de FXII com a aplicação de plasma fresco congelado (PFC) já teve eficácia constatada em roedores que desenvolveram quadros tromboembólicos pela deficiência de FXII, porém ainda sem aplicação em humanos, uma vez que esta condição se mostra assintomática na maioria dos casos.

Conclusão: A deficiência de Fator XII é uma condição genética rara que demanda maior atenção por parte da equipe multidisciplinar de saúde, a fim de possibilitar diagnósticos precisos e intervenções adequadas para os indivíduos afetados.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.895>

FACTOR VIII CHROMOGENIC: LOW ACTIVITY SAMPLE ANALYSIS IN A LOW CALIBRATION CURVE MODEL

TCRL Lamounier^a, GR Ramos^b, M Yanquen^b

^a Siemens Healthineers, São Paulo, Brasil

^b Hemostasia and Hematology H&HLab

Background: Adequate laboratorial diagnostics of hemophilia is essential and could be done by chromogenic and one-stage assays based on APTT methodologies. Adverse effects of medications became less severe recently, but it remains important to be aware of to ensure that treatment is effective and ensure the best possible conditions for affected individuals. Classification of hemophilia according to FVIII activity: mild 25% - 5%; moderate, 5% - 1% and severe < 1%. For new therapies such as emicizumab and some drugs with an extended half-life, the World Federation of Hemophilia recommends the use of a chromogenic assay of FVIII containing bovine FX for monitoring factor FVIII activity. **Objective:** evaluate the applicability of a low calibration curve (LCC) in the chromogenic factor VIII (FVIII-Chr) assay by standardizing the dilution of the standard (calibrator) and thus ensuring the accuracy of the analyses in the lower values like severe hemophilia range. **Methods:** The samples were obtained from H&H LAB SAS, which guarantees all requirements. Sysmex® CS 2100i Siemens Healthineers. Calibration was performed with Standard Human Plasma (SHP), together with FVIII-Chr. Quality Control (QC); the accuracy of the LCC was checked. **Results:** Preparation of the LCC: SHP reconstitution, followed by 1:10 dilution between the SHP and the plasma deficient in FVIII. The curve was named FVIII-ChrLow. QC was performed through pathological control (PC) with 2 dilutions: 1) identical to the formation of the low curve, i.e., dilution 1:10 (2.3 - 3.9%). 2) dilution 1:30 (0.2 - 2%) to accommodate the range of activity comprising severe hemophilia. The values found confirms the curve's quality. **Discussion:** This study sought to develop a way to detect FVIII activities < 1.5% in a reproductive manner, even with a reduced "N" number of samples for severe state. The chromogenic test presents a limit of detection for the optical density of D.O. 0.0080 reporting < 0,3% FVIII-Chr activity, which is very close to the most diluted point of the LCC. **Conclusion:** QC performance with PC 1/10 and 1/30 showed excellent reproducibility. With the protocol FVIII Low and LCC (SHP+PDF) it is possible to obtain results of FVIII-Chr < 1.0% compatible patients with severe hemophilia clinical condition.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.896>

HEMOSTASIA E PAREDE VASCULAR: DOENÇAS DE PLAQUETAS

RELATO DE CASO: PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA IDIOPÁTICA REFRAATÁRIA EM GESTANTE

TS Hahn^a, AC Molon^a, VL Bueno^a, EW Silva^a,
MFL Pezzi^a, LV Calderan^a, BK Losch^a,
AH Schuck^a, LM Lorenzini^a, RD Lorandi^b

^a Universidade de Caxias do Sul (UCS), Caxias do Sul, RS, Brasil

^b Hospital Geral de Caxias do Sul, Caxias do Sul, RS, Brasil

Introdução: A púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) é uma patologia adquirida causada por autoanticorpos contra antígenos plaquetários, sendo uma das causas mais comuns de trombocitopenia em adultos assintomáticos. A PTI é responsável por 3% de todos os casos de trombocitopenia na gravidez, no entanto é a causa mais frequente de uma contagem de plaquetas menor que 50.000/mm³ no primeiro ou segundo trimestre de gestação. **Objetivo:** Relatar um caso de PTI refratária ao uso de corticoide e imunoglobulina em uma gestante. **Relato do caso:** Paciente de 36 anos, gestante com idade gestacional de 12 semanas+3 dias G3 PN2, com hipertensão arterial prévia e diabetes mellitus gestacional, internou em hospital terciário devido plaquetopenia (22.000 plaquetas/mm³) e maus controles glicêmicos. Em relação aos exames complementares, não havia outras citopenias, esfregaço de sangue periférico normal, além de função hepática e renal normais, FAN não reagente e fator reumatoide normal, ausência de infecções ativas ou recentes, e sorologias não reagentes para HIV e HCV, assim sendo, firmado o diagnóstico de PTI. Realizou pulsoterapia com metilprednisolona, e após prednisona por via oral. Entretanto, a paciente apresentou-se refratária, mantendo níveis inferiores a 10.000 plaquetas/mm³, além de epistaxe e hematomas nos locais de aplicação de insulina. Devido à refratariedade à corticoterapia, realizou tratamento com a imunoglobulina humana, porém permaneceu com plaquetopenia, evoluindo também com pré-eclâmpsia, não sendo indicado esplenectomia devido os riscos cirúrgicos. Assim, foi optado pela interrupção da gestação com 28 semanas devido à morbimortalidade materna-fetal, com transfusão de plaquetas no intraoperatório. **Discussão:** A PTI é causada pela depuração excessiva de plaquetas, combinada com produção insuficiente de plaquetas compensatórias. 10 a 20% dos casos de PTI ocorrem no contexto de infecção/inflamação persistente (HIV, hepatite C, H pylori), um distúrbio autoimune sistêmico ou neoplasia linfoproliferativas, mas na maioria dos casos a etiologia exata é desconhecida. Até dois terços podem apresentar manifestações hemorrágicas, principalmente em contagens de plaquetas inferiores a 20.000/mm³, no caso de uma gestante, as principais complicações a se considerar são descolamento prematuro de placenta e hemorragia pós-parto, potenciais causas de morte materna e fetal. O tratamento é iniciado quando a paciente é sintomática ou se níveis plaquetários

estiverem inferiores a 20.000/mm³ e 30.000/mm³, conforme o trimestre de gestação. A terapia inicial é realizada com corticoides, os quais usualmente elevam os níveis de plaquetas, todavia, aos refratários, podemos utilizar imunoglobulina humana ou imunoglobulina anti D como terapias de resgate e, em últimos casos, a esplenectomia. Ademais, os anticorpos antiplaquetários, por serem da classe IgG podem atravessar a placenta e causar trombocitopenia em até 15% dos recém-nascidos de mulheres portadores de PTI. **Conclusão:** Dessa forma, a PTI é uma possível complicação durante a gestação, a qual normalmente responde à terapêutica de primeira linha, todavia, o uso crônico de corticoides, principalmente em pacientes com diabetes gestacional pode piorar os níveis de glicemia e acarretar complicações fetais, assim, outras medidas para o controle plaquetário se tornam necessárias.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.897>

REGISTRO BRASILEIRO DE PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA TROMBÓTICA: ANÁLISE DEMOGRÁFICA E PERFIL CLÍNICO DE UMA COORTE AMBISPECTIVA

TDR Nóbrega^a, T Boechat^b, D Fujimoto^c, SS Marcondes^d, S Bueno^e, S Tavares^f, A Prezotti^d, J Duarte^d, L Céspedes^g, E Okazaki^a, B Stefanello^{a,e}, C Costa-Lima^g, P Villaza^a, F Orsi^{a,g}

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

^b Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (Hemorio), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^c Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (ISCMSP), São Paulo, SP, Brasil

^d Centro Estadual de Hemoterapia e Hematologia Marcos Daniel Santos (HEMOES), Vitória, ES, Brasil

^e Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brasil

^f Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará (Hemoce), Fortaleza, CE, Brasil

^g Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

Introdução: A púrpura trombocitopênica trombótica adquirida (PTTa) tem alta morbimortalidade, sendo o rápido diagnóstico e o tratamento adequado essenciais para o prognóstico dos pacientes. As evidências epidemiológicas e clínicas da PTT são derivadas de registros norte-americanos e europeus. Não há dados brasileiros de apresentação clínica, acesso e resposta ao tratamento ou prognóstico. **Objetivo:** Investigar o perfil epidemiológico e clínico de pacientes com PTT no Brasil. **Métodos:** Trata-se de um estudo ambispectivo de coorte, multicêntrico, em que os dados dos pacientes tratados em centros de referência foram coletados utilizando a Plataforma REDcap. Foram analisados evolução clínica, resposta ao tratamento, prognóstico e mortalidade de casos com diagnóstico no período de maio de 2018 a maio de 2023. Para o diagnóstico de PTT foi considerado PLASMIC score maior ou igual a 6 pontos ou dosagem

de ADAMTS13 inferior a 10% ou equivalente. **Resultados:** Completou-se 60 casos, distribuídos em 7 centros, 5 da região sudeste (SP, ES e RJ), um da região nordeste (CE) e um da região sul (PR). A mediana de idade foi de 36 anos (IQR 25 -46), 77% mulheres, 8% haviam episódios prévios de PTT e 6% tinham uma condição clínica subjacente, como doenças reumatológicas, oncológicas ou infecciosas. Quanto à clínica na admissão: 63% apresentavam sangramento leve, 20% febre, 63% alterações neurológicas graves (sintomas focais, confusão mental, convulsão ou coma), 18% sintomas digestivos (náusea, vômitos ou diarreia), 37% elevação de transaminases hepáticas, 20% piora renal (2% necessidade de diálise), 15% elevação de troponina e 8% instabilidade hemodinâmica. Sangramentos e sintomas neurológicos foram os de aparecimento mais precoces, 9 (IQR 4 - 16) e 11 dias (IQR 4-18) antes da hospitalização. A dosagem da atividade da ADAMTS13 estava disponível em 36 casos (60%), sendo todas abaixo compatíveis com PTT. Em relação ao tratamento: 89.7% realizaram plasmáfereze (iniciada em média 1 dia após a internação), 95% corticosteroides, 43% rituximabe e 5% caplacizumabe. A mediana de dias de plasmaférese foi 8 (5 -13) e de tempo de internação 13 (IQR 7-28.5); 24% dos pacientes foram inicialmente refratários, 73% tiveram remissão clínica ao final do tratamento e 15% exacerbação da PTT, 17% dos pacientes foram a óbito. Foram associados ao risco de óbito a idade ($p=0.003$); diarreia (OR 6.7 95% CI 1.1 - 40.1; $p=0.04$) e instabilidade hemodinâmica na admissão (OR 10.3 (95% CI 1.5 - 72.8; $p=0.02$). Total de 22 pacientes finalizaram 12 meses de seguimento, com 6 casos de recidiva (4 nos primeiros 6 meses), 7 casos com sequelas neurológicas (cefaleia crônica), 3 com sequelas cardiovasculares (hipertensão) e 2 psiquiátricas (ansiedade, depressão). O uso de rituximabe na fase aguda da PTT mostrou-se como o principal fator associado à ausência de recidiva nos 6 meses seguintes ao tratamento ($p < 0,001$). **Discussão/Conclusão:** A distribuição de sexo e idade foi semelhante à de outras coortes (Registro Francês, Oklahoma, Japonês, Harvard), sugerindo que essas características da PTT são consistentes entre populações geograficamente distintas. Em comparação com as coortes mais recentes, observamos um tempo prolongado para o diagnóstico (acima de 10 dias), uma alta prevalência de sintomas neurológicos graves e colapso cardiovascular já ao diagnóstico, tempo prolongado para a recuperação plaquetária acima de 10 dias) e duração da internação, e uma alta mortalidade relacionada ao quadro agudo.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.898>

O USO DE IMUNOBIOLOGICOS NA PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA TROMBÓTICA: DOS ENSAIOS À INCORPORAÇÃO NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE

IBS Costa^a, IO Araujo^a, LF Suassuna^a, LB Mathias^b, NNS Magalhaes^c, JC Fabri^c, LANS Fonseca^b, DOW Rodrigues^d

^a Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora, MG, Brasil

^b Centro Universitário Presidente Antônio Carlos (UNIPAC), Juiz de Fora, MG, Brasil

^c Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora (SUPREMA), Juiz de Fora, MG, Brasil

^d Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia do Estado de Minas Gerais (Hemominas), Juiz de Fora, MG, Brasil

Introdução: A Púrpura Trombocitopênica Trombótica (PTT) é causada pela redução severa da atividade de ADAMTS13 com formação de trombos ricos em plaquetas em pequenos vasos, trombocitopenia e anemia hemolítica microangiopática. Tem risco de mortalidade de 10% a 15%. Seu reconhecimento exige terapia de plasmaferese e imunossupressão. Anticorpos monoclonais, como o Rituximabe (anti-CD20) e o Caplacizumabe (anti-vWF) têm mostrado alterar o prognóstico da doença, porém não são disponibilizados para esse uso pelo Sistema Único de Saúde (SUS). **Objetivos:** Avaliar o impacto do uso de medicamentos imunobiológicos na PTT e a disponibilidade dessa terapia no SUS. **Materiais e métodos:** Uma revisão integrativa foi realizada no MEDLINE/PubMed, utilizando os descritores: “Púrpura Trombocitopênica Trombótica/tratamento farmacológico”. Foram aplicados filtros de “texto completo gratuito, nos últimos 5 anos” e a categoria “livros e documentos” foi excluída. Foram incluídos 4 artigos completos nesse estudo e um guideline prático de 2022 com recomendações para diagnóstico e tratamento da PTT. Sites públicos foram consultados para analisar a disponibilidade de tratamento no SUS. **Resultados:** Uma meta-análise realizada em 2019 comparou a eficácia do Rituximabe com o tratamento convencional para PTT e demonstrou menor de recorrência associada ao uso do medicamento (OR: 0.40, IC 95%: 0.19-0.85) e maior de mortalidade do grupo com tratamento convencional (OR: 0.41, IC 95%: 0.18-0.91). O guideline recomenda seu uso que pode ser feito duas vezes na semana ou semanalmente, totalizando 4 ou 8 doses. O ensaio HERCULES randomizou 145 pacientes com PTT para receber Caplacizumabe ou placebo e constatou que o tempo médio para normalização da contagem de plaquetas foi menor com caplacizumabe do que com placebo (2,69 dias vs. 2,88 dias) e tais pacientes tiveram 1,55 vezes mais chances de ter uma normalização da contagem de plaquetas. A porcentagem de pacientes que tiveram recorrência da PTT durante o ensaio foi 67% menor com Caplacizumabe do que com placebo. O Caplacizumabe foi eficaz e bem tolerado nos pacientes com exacerbação da doença durante o tratamento nesse ensaio. Uma meta-análise de 2023 avaliou a adição ou não do Caplacizumabe para o tratamento da PTT. Os desfechos primários foram a mortalidade por qualquer causa e a hemorragia no tratamento. Os resultados referentes a mortalidade não apresentaram significância estatística e o Caplacizumabe foi associado a um aumento no risco de hemorragia na análise de ensaios clínicos randomizados (RR, 1,37; IC de 95%, 1,06-1,77) e recorrência (RR 3,81; IC 95%: 1,58-14,28). Seu uso é recomendado em casos de alta suspeita clínica de PTT ou alta pontuação na escala Plasmic. Esse medicamento foi aprovado pela ANVISA em 2021, porém não incorporado. **Discussão:** O Rituximabe demonstrou alta eficácia na prevenção de recorrências e menor taxa de mortalidade nos casos de PTT. O Caplacizumabe mostra redução significativa nos riscos de PTT refratária, exacerbações e tempo de resposta. Por isso ambas as drogas são primeira linha para PTT em diretrizes

internacionais. **Conclusão:** Os imunobiológicos representam um avanço significativo no tratamento da PTT, podendo melhorar os desfechos da doença e reduzir os custos da áferese terapêutica. No entanto, mais estudos são necessários e o custo dessa abordagem é um fator limitante para o Brasil.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.899>

PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA TROMBÓTICA POSSIVELMENTE HEREDITÁRIA. RELATO DE CASO

MGM Freitas, ACS Santos, SSS Araújo, LB Anastácio

Hospital Felício Rocho (HFR), Belo Horizonte, MG, Brasil

Introdução: A Púrpura Trombocitopênica Trombótica (PTT) é uma doença rara com incidência maior no sexo feminino, com cerca de 5-10 casos/1.000.000/ano e idade média de diagnóstico entre 30 e 40 anos. É uma emergência hematológica e caracteriza-se por trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática, presença de esquizócitos no esfregaço de sangue periférico e dano orgânico potencialmente fatal. Pode apresentar-se na forma adquirida, sendo mais comum em indivíduos adultos e sem causa aparente, ou na forma hereditária, em indivíduos que apresentam história familiar positiva, com início na infância ou juventude, mantendo episódios recorrentes e persistência de deficiência severa de ADAMTS 13 mesmo durante a remissão. **Caso clínico:** Paciente JCS, 49 anos, sem relato prévio de comorbidades, admitida na sala de emergência após acidente automobilístico quando dirigia veículo e sofreu síncope. Em exames de admissão o hemograma apresentava contagem de 44.000 plaquetas, tomografia de crânio evidenciando 4 áreas de infartos cerebrais anteriores e eletrocardiograma em ritmo sinusal e sem outras alterações. Propedêutica cardiológica e neurológica negativas, sendo repetido hemograma e visto anemia em progressão e contagem plaquetária de 18.000, momento em que foi solicitado avaliação da Hematologia. O esfregaço de sangue periférico apresentava numerosos esquizócitos e o Plasmic Score era de 6 pontos caracterizando alto risco para PTT, neste momento foi optado pelo início de Plasmaferese de urgência em conjunto com corticoterapia. após 6 sessões a paciente apresentava contagem plaquetária normalizada e sustentada, bem como redução gradativa dos níveis de desidrogenase láctica e melhora da anemia. 4 semanas após a alta hospitalar e fora da crise foi coletado a Atividade da ADAMTS 13 com valor 0,2% e o Inibidor da ADAMTS 13 inferior a 0,2. Após estes resultados aventamos a possibilidade de PTT hereditária devido valores extremamente baixos de atividade e também de inibidor, sendo então coletado o exame de Painel customizado ADAMTS 13 com teste genético o qual se encontra em andamento para confirmação diagnóstica. **Discussão:** A PTT tem sua suspeição diagnóstica em pacientes que apresentam quadros de trombocitopenia acompanhados de anemia hemolítica microangiopática e sendo o Plasmic Score (PS) um bom indicador para intervenção em casos de alto risco visto elevada mortalidade se não for instituído tratamento adequado em tempo hábil. A doença acontece devido uma disfunção ou ausência da

ADAMTS13, uma enzima de clivagem do Fator de Von Willebrand que uma vez não clivado, se acumula na circulação favorecendo agregação plaquetária e formação de trombos na microcirculação levando a disfunção orgânica. Como terapêutica em primeira linha temos a Plasmaférese, associada a corticoterapia. Rituximabe pode ser utilizado como segunda linha e nos casos hereditários a infusão programada quinzenal de Plasma Fresco Congelado (PFC). **Conclusão:** Por ser uma doença de mortalidade elevada, casos com trombocitopenia associados a anemia hemolítica microangiopática nos levam a suspeitar de PTT, o PS elevado serve como indicador de intervenção terapêutica, não devendo ser postergados a Plasmaférese se disponível, a corticoterapia e em situações onde não dispomos de Plasmaférese, a infusão de PFC para estabilizar o quadro, reduzir a hemólise intravascular e a possibilidade de dano orgânico fatal enquanto caminhamos na confirmação diagnóstica.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.900>

MANEJO DE PACIENTE COM PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA IDIOPÁTICA E METRORRAGIA: RELATO DE CASO

JGM Lusvarghi^a, BMA Pacheco^a,
ACP Nascimento^a, AMD Santos^a,
APVA Munhoz^a, PHF Nogueira^b, MBC Suedt^b,
FP Campos^a, ATSO Rosa^c

^a Irmandade do Hospital da Santa Casa de Pocos de Caldas, Poços de Caldas, MG, Brasil

^b Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUC Minas), Poços de Caldas, MG, Brasil

^c Santa Casa Saúde de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, SP, Brasil

Objetivos: O objetivo do trabalho é reforçar o manejo da PTI, demonstrando a importância do diagnóstico precoce, além de promover um tratamento individualizado à plaquetopenia, tendo em vista o amplo espectro de necessidades dos pacientes e respostas terapêuticas. **Descrição do caso:** Feminino, 18 anos, encaminhada ao hospital de referência no dia 19/07/2022 com queixa de metrorragia há 7 dias, sem outras queixas. A paciente foi diagnosticada aos dez anos com PTI e estava em acompanhamento ambulatorial com o serviço de hematologia. Já havia feito uso de prednisona 1 mg/kg/dia, sem resposta. Em 2022 havia feito uso de Dexametasona 40mg por 4 dias e Eltrombopague 50 mg sem resposta substancial e sustentável do quadro de plaquetopenia, atingindo plaquetas de 32000/mm³. Na admissão, a paciente apresentava-se prostrada, hipocorada 3+/4+, abdome livre, normotenso, sem sinais de irritação peritoneal. Ao exame ginecológico, evidenciava sangramento ativo e de grande intensidade. Os exames realizados na admissão mostraram uma hemoglobina de 7 g/dL, hematócrito de 24%, VCM de 80fL, série branca sem alterações e plaquetas 23000/mm³. Foi prescrito metilprednisolona 1g EV por dia, por 3 dias, não apresentando resposta clínica e laboratorial. Iniciado imunoglobulina humana 0,4 g/kg/dia por 5 dias, após fornecimento do SUS. Após sete dias de tratamento, devido a falha terapêutica, foi prescrito Ciclofosfamida 750mg/m² por um dia.

Houve significativa melhora clínica e interrupção completa do sangramento com as medidas adotadas, porém, não houve resposta laboratorial. Paciente recebeu alta no dia 29/07/22 com manutenção do Eltrombopague 50mg e orientação para controle ambulatorial junto ao serviço de hematologia do município para tentativas de outras terapêuticas. Paciente procurou hematologista em rede suplementar e judicializou Rituximabe, tendo feito uso desta medicação na dose de 375 mg/m² por semana por 4 semanas. Houve melhora da plaquetopenia atingindo níveis em torno de 350000/mm³. Foi optado pela suspensão do Eltrombopague em dezembro/2022 e paciente mantém plaquetometria normal até o presente relato. **Discussão:** A púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) é uma doença hematológica imunomediada adquirida que cursa com trombocitopenia (contagem de plaquetas com valor inferior a 100.000 plaquetas/mm³). A fisiopatologia da doença tem como cerne a produção de autoanticorpos anti-plaquetários que causam a remoção prematura das plaquetas da circulação pelos macrófagos do sistema reticuloendotelial, sobretudo os presentes no baço. Clinicamente, os pacientes podem ser assintomáticos em sua apresentação ou a doença pode se manifestar classicamente por petéquias e erupções purpúricas, podendo ocorrer algumas manifestações hemorrágicas, tais como o sangramento de mucosas. O diagnóstico de PTI é baseado na história, exame físico e presença de trombocitopenia isolada sem etiologia aparente. A avaliação da medula óssea é indicada somente em casos específicos. **Conclusão:** Este relato visa fazer uma revisão do tratamento de PTI e evidenciar que há casos que os pacientes não apresentam respostas mesmo após diversas linhas de tratamento, sendo necessária a disponibilização de outras medicações pelo SUS para tratamento da doença, diminuindo a morbimortalidade e melhorando a qualidade de vida do paciente.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.901>

ANÁLISE IN SILICO EM AQUAPORINA-1 PLAQUETÁRIA MUTANTE E REPERCUSSÕES TROMBOGÊNICAS

ARV Prudêncio, W Baleotti-Júnior

Faculdade de Medicina de Marília (FAMEMA),
Marília, SP, Brasil

Introdução/Objetivos: A aquaporina-1 (AQP1) é um canal regulador osmótico. Faz-se presente em diversas células, como hemácias e plaquetas. Nestas, aprimora a hemostasia intensificando o processo de balneamento e o estímulo à microvesiculação e ao espalhamento da superfície pró-coagulante. Mediante estudo plaquetário em ratos knockout e em plaquetas humanas, evidenciou-se baixa relevância da AQP1 sobre a hemostasia homeostática. Porém, a ausência da AQP1 sob injúria vascular foi capaz de imiscuir a trombogênese sem alterar a hemóstase. Outrossim, a análise de oócitos de ratas portadoras da mutação AQP1-H180A/R195V demonstrou leve ganho osmótico em homeostase. Essa mutação fora induzida num dos principais locais de regulação osmótica da AQP1, o poro Ar/R. Em humanos, a mutação AQP1-A45V determina o grupo sanguíneo Colton a partir dos alelos selvagem CO*A; e

mutante CO*B . Estudo brasileiro feito no hemocentro da FAMEMA constatou a frequência de 3,3% do alelo CO*B , em uma população de 275 doadores. O objetivo desta pesquisa é realizar análise *in silico* entre as aquaporinas mutantes AQP1-H180A/R195V e AQP1-A45V para comparar alterações conformacionais e possíveis efeitos destas sobre fenômenos trombogênicos; tendo a AQP1-A45V como enfoque. **Material/Métodos:** Caracterização físico-química dos aminoácidos será feita sob Ala e Val, que se encontram em voga na mutação AQP1-A45V, por meio do índice de hidropatia. Análise *in silico* das aquaporinas mutantes será realizada em AQP1-A45V e AQP1-H180A/R195V mediante o programa *precitprotein*. **Resultados:** O índice de hidropatia determina o caráter hidrofílico dos aminoácidos com base na variação da energia livre de Gibbs (ΔG). Valores negativos de ΔG indicam espontaneidade de um processo; positivos, processo não espontâneo. Relativo à Ala e à Val, têm-se os seguintes valores: $\Delta G_{Ala} = -1,8$; $\Delta G_{Val} = -4,2$. O *precitprotein* analisa a estrutura secundária das AQP1s mutantes em relação à selvagem. Pela análise, a AQP1-A45V teve aumento de 3 coil (c), de 1 fita- β , β , e de 2 α -hélices, α , estando uma destas em Pro193. Já a AQP1-H180A/R195V teve aumento de 3 (c), de 1 β e de 5 α estando uma destas em Pro193 e Ala194. **Discussão:** O índice de hidropatia da Ala é maior que o da Val. Logo, esta é mais hidrofílica. Apesar da AQP1 mutante induzida de rato ter modificado o poro regulatório Ar/R da AQP1 nos resíduos His180 e Arg195, as alterações conformacionais se deram no poro regulatório NPA havendo aumento de α nos resíduos Pro193 e Ala194. Essas alterações podem estar associadas ao leve aumento osmótico observado. O aumento de 1 α em Pro193 também ocorreu em AQP1-A45V. **Conclusão:** Visto que a Val é mais hidrofílica que a Ala, a AQP1-A45V possui uma tendência ao aumento da osmose. Logo, a AQP1-A45V poderia contribuir para a hipercoagulabilidade em quadros de trombose ao serem consideradas as polaridades dos aminoácidos inerentes à mutação. Conforme supracitado, a AQP1-H180A/R195V promoveu uma leve tendência ao aumento da osmose em relação à AQP1 selvagem. Tendo em vista que as modificações conformacionais em AQP1-A45V foram capazes de atingir o poro regulador NPA, assim como a AQP1-H180A/R195V, deduz-se que aquela poderia estar associada a alterações fenotípicas concernentes a um aumento da osmose pela AQP1.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.902>

AZATIOPRINA COMO TERAPIA DE SEGUNDA LINHA PARA PACIENTES ADULTOS COM TROMBOCITOPENIA IMUNE: EXPERIÊNCIA DE UM HOSPITAL PÚBLICO BRASILEIRO

FM Marques, NM Galassi, MDS Pastori, KP Melillo, LLM Perobelli

Hospital de Transplantes Euryclides de Jesus Zerbini
- Hospital Brigadeiro, São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: Descrever os resultados de uma série de pacientes com Trombocitopenia Imune (PTI) tratados com azatioprina. **Materiais e métodos:** Estudo observacional retrospectivo através da análise dos prontuários digitais de pacientes adultos atendidos no Hospital de Transplantes Euryclides de Jesus

Zerbini-Hospital Brigadeiro. Critérios de inclusão: 1) pacientes adultos com diagnóstico de PTI; 2) histórico de tratamento com azatioprina como terapia de segunda linha (ou linha posterior). Pacientes com falta de informações suficientes sobre o tratamento no prontuário digital foram excluídos do estudo. A resposta foi definida como contagem de plaquetas sustentada $\geq 30.000/\text{mm}^3$ (remissão: $\geq 100.000/\text{mm}^3$ e resposta parcial: $30.000 - 100.000/\text{mm}^3$). **Resultados/Discussão:** Entre dezembro de 2015 e julho de 2023, 19 pacientes utilizaram azatioprina. A mediana de idade no início do tratamento foi de 36 anos (variação:16-82) e 84% eram do sexo feminino. Distribuição dos pacientes quanto ao número de tratamentos anteriores: 6 pacientes-1 linha prévia, 4 pacientes-2 linhas prévias, 5 pacientes-3 linhas prévias, 4 pacientes- 4 ou mais linhas prévias. Todos receberam azatioprina após um ano do diagnóstico de PTI (fase crônica), com mediana de tempo para início da droga desde o diagnóstico de 20 meses (variação:3-332). Um paciente (5%) era esplenectomizado. A maioria recebeu tratamento associado por algum período(63% com corticoide e 10% com outras drogas). Ao todo, 10 pacientes (53%) obtiveram alguma resposta - 1 (5%) obteve resposta completa e 9 (47%) obtiveram resposta parcial. Dos pacientes que obtiveram resposta parcial, 3 pacientes (15%) perderam resposta. A mediana de tempo para resposta foi de 4 semanas (variação:2-16). A dose utilizada para obtenção de resposta foi 50 mg para 1 paciente (5%), 100 mg para 5 pacientes (26%) e 150 mg para 4 pacientes (21%). A maioria necessitou mudança na dose durante o período de tratamento.A mediana de tempo de duração da resposta foi de 8 meses (variação:2-58). A mediana de tempo de duração do tratamento foi de 4 meses (variação:1-33). Em relação aos eventos adversos, 6 pacientes (32%) apresentaram sangramento (2 pacientes- grau 2 do escore de sangramento para PTI), 5 pacientes (26%) apresentaram sintomas gastrointestinais, 2 pacientes (10%) apresentaram infecção, 2 pacientes (10%) apresentaram toxicidade hematológica e 1 paciente (5%) apresentou alteração hepática. Não houve nenhum óbito durante uso da medicação. Três pacientes (15%) descontinuaram o uso por eventos adversos. A mediana de seguimento foi de 12 meses (variação: 2-74). Um paciente perdeu o seguimento. **Conclusão:** Os dados de mundo real sobre uso de uma droga de baixo custo e fácil acesso para tratamento de PTI refratária, com possibilidade de bons desfechos clínicos, têm papel importante no serviço público de saúde brasileiro. Neste cenário clínico, obtivemos taxa de resposta semelhante às relatadas em estudos prévios com efeitos colaterais manejáveis.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.903>

AS DIFICULDADES LABORATORIAIS PARA O DIAGNÓSTICO CONFIRMATÓRIO DA TROMBASTENIA DE GLANZMANN

MS Moura ^a, RA Assis ^a, ACMD Anjos ^a, AM Vanderlei ^a, AMMS Ferreira ^a, FRBD Nascimento ^a, DF Santos ^a, RIN Rocha ^a, FMRA Callado ^a, MC Ozelo ^b

^a Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (HEMOPE), Recife, PE, Brasil

^b Centro de Hematologia e Hemoterapia
(Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas
(UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

Objetivo: Relatar o caso de dois pacientes irmãos, portadores de Trombastenia de Glanzmann (TG), cujo métodos diagnósticos apresentaram resultados divergentes. **Métodos:** As informações foram obtidas por meio de revisão do prontuário, entrevista com os pacientes, pesquisa de métodos diagnósticos e revisão da literatura. **Resultados:** Paciente A) Feminino, 28 anos com anemia grave (Hb = 5 g/dL), contagem plaquetária normal (367.000/mm³). Coagulograma: Relação dos Tempos: 0.95, TTPa: (28.3seg), INR: (1.14) TP: (15.8seg), AE (95 %) e fibrinogênio (4,88 g/dL). Citometria de Fluxo: CD41A (96%) CD42B (97%), CD61 (96%). Agregação Plaquetária: Ausência de Agregação com Adrenalina, ADP e colágeno. Normoagregante com Ristocetina. Sorologias não reagentes. Perfil sangrante. Politransfundida (CH, Plasma e Plaquetas). Paciente B) Masculino, 35 anos, com anemia (Hb = 6,6) e plaquetopenia (98.000/mm³). Coagulograma: Relação dos Tempos: (1.08), TTPa: (32.1seg), INR: (1.30), TP: (17.8seg), AE (88 %) e fibrinogênio (2,88 g/dL). Citometria de Fluxo: CD41A - (98,6%), CD42B (96,8%), CD61 (99%). Agregação Plaquetária: Ausência de Agregação com ADP, Hipoagregante com Adrenalina e Colágeno. Normoagregante com Ristocetina. Sorologias não reagentes. Não tem perfil sangrante, mas já recebeu transfusão de CH e plaquetas. Possui alteração em pele, mãos e região obicular de aspecto esclerodérmico. Em ambos, os sangramentos ocorreram predominantemente na infância, porém anemia grave e a necessidade de transfusão foram frequentes ao longo da vida adulta. **Discussão:** A TG é uma doença autossômica recessiva da agregação plaquetária causada por defeitos quantitativos ou qualitativos nas integrinas α IIb e β 3. Essas integrinas são codificadas pelos genes ITGA2B e ITGB3 e formam a glicoproteína plaquetária (GP)IIb/IIIa, que atua como o principal receptor plaquetário para o fibrinogênio. O quadro clínico é variável depende da classificação dividida em: Tipo 1- Expressão plaquetária não detectável dos níveis da GP α IIb β 3. Provoca sangramento intenso com início na infância e agravamento durante o período da menarca. Tipo 2: Expressão plaquetária moderada (15 – 25%) dos níveis da GP α IIb β 3. Tipo 3 – Forma variante, caracterizada por níveis normais ou próximo ao normal da GP α IIb β 3, porém disfuncional. Observou-se que ambos os pacientes apresentam anemia grave, sem plaquetopenia importante. Os parâmetros citogenéticos e coagulométricos encontrados, representaram amostra de diagnóstico inicial incerto. A prevalência reduzida do subtipo Tipo 3 pode justificar a divergência dos resultados diagnósticos como descrito na literatura, e a ausência do dado pré-analítico NGS demonstram a importância deste exame. **Conclusão:** O estudo das doenças genéticas monogênicas é de grande importância para um maior entendimento das funções dos genes e desenvolvimento de drogas terapêuticas. A dificuldade de diagnóstico preciso, sobretudo nos países em desenvolvimento, em relação ao tipo III de TG, promove muitas incógnitas. Desta maneira, o estudo visa colaborar para a elaboração de uma rede de vigilância através da identificação dos genes que predispõe a complicações e que

podem estar associados a fatores de risco para sangramentos exuberantes.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.904>

PTT HEREDITÁRIA EM ADULTO: RELATO DE CASO

IA Pessoa, AM Carvalho, MHFP Silva, MB Catto, PR Fonseca, AS Lima

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
(HCFMRPUSP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

Objetivo: Descrever caso de paciente adulta com microangiopatia trombótica (MAT) que se revelou ao diagnóstico final como provável PTT hereditária (PTTh). **Material e métodos:** As informações deste trabalho foram obtidas por meio de revisão do prontuário, entrevista com a paciente e revisão da literatura. **Relato de caso:** Paciente do sexo feminino, 27 anos, transplantada renal há 20 anos por síndrome hemolítico-urêmica (SHU), estava em uso de micofenolato, tacrolimus e prednisona. Vinha evoluindo nos últimos anos com piora progressiva da função renal, sendo admitida em urgência dialítica. Tinha relato de há 15 dias ter apresentado episódio de gastroenterite. No hemograma inicial, apresentava Hb 6,5 g/dL, VCM 87fL, RDW 14,5% e plaquetas 23.000/mm³, série branca normal. Solicitado avaliação da hematologia devido suspeita de MAT. Na investigação, confirmado presença de anemia hemolítica Coombs negativo com 4 esquizócitos por campo na hematoscopia. Rastreamento infeccioso com PCR para EBV positivo, já afastado demais etiologias secundárias. Apresentava PLASMIC-score de baixo risco. Inicialmente aventada hipótese de recorrência de SHU, associado a componente infeccioso e medicamentoso, não podendo ainda descartar MAT mediada por complemento. Apesar do tratamento de suporte e suspensão da droga, paciente mantinha demanda transfusional com pouca melhora da bicitopenia. Após alguns dias, liberado resultado da atividade da ADAMTS13 < 0.2%, com dosagem de inibidor ausente. Considerando diagnóstico de PTTh, indicado teste terapêutico com plasma fresco congelado 10 mL/kg/dia com resolução completa das citopenias após 3 dias de reposição diária, seguida de dose quinzenal de manutenção. Solicitado pesquisa da mutação no gene da ADAMTS13. **Discussão:** A PTT é um tipo de MAT primária causada pela atividade ausente ou reduzida da ADAMTS13. A maioria dos casos possui etiologia imune, enquanto a PTT hereditária corresponde a menos de 5% dos casos. Consiste em um distúrbio autossômico recessivo causado por mutações no gene da ADAMTS13, existindo mais de 200 alterações descritas. Os pacientes podem ter sintomas ao nascimento ou permanecer assintomáticos por anos, manifestando a doença frente a gestação, libação alcoólica, infecção ou de forma espontânea. Diferentemente da forma imune, pacientes com PTTh possuem risco aumento de ataque isquêmico transitório na ausência de hemólise ou trombocitopenia, além de poderem apresentar lesão renal grave

por acúmulo gradual de trombozes na vasculatura renal. A atividade plasmática da ADAMTS13 <10 UI/dL é altamente específica para PTT, a ausência do inibidor e a deficiência grave desta protease durante a remissão são fatores que falam a favor de PTTh. O diagnóstico definitivo é firmado com sequenciamento genético. A infusão de plasma geralmente é suficiente para tratar episódios agudos, embora sejam apropriadas infusões profiláticas regulares para quadros recorrentes. **Conclusão:** Diferenciar as etiologias de MAT é um desafio devido à frequente sobreposição das características clínicas entre elas. Nesse contexto, a solicitação da atividade plasmática da ADAMTS13 e seu inibidor consiste em uma ferramenta essencial para a investigação. A PTTh, embora rara, pode ter evolução grave na ausência de terapia específica.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.905>

AValiação DO RISCO Trombótico RELACIONADO À ESPLENECTOMIA EM PACIENTES PORTADORES DE TROMBOCITOPENIA IMUNE

A Saldanha, E Okazaki, C Rothschild,
B Stefanello, P Prestes, V Rocha, P Villaça, F Orsi

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

Objetivos: O objetivo deste estudo é avaliar se há aumento do risco trombótico em pacientes portadores de trombocitopenia imune (PTI), especialmente nos pacientes submetidos à esplenectomia. **Métodos:** Estudo de coorte, retrospectivo, unicêntrico, com pacientes acima de 18 anos diagnosticados com PTI e que foram atendidos entre os anos de 2005 e 2021. Foi realizada análise descritiva de dados demográficos e clínicos, além de descrição do desfecho através da frequência de trombose no grupo submetido à esplenectomia (expostos) e não submetido à esplenectomia (não expostos), pareados por sexo, idade e tempo de diagnóstico, com comparação entre esses valores. Foram excluídos os casos de PTI secundária doenças infecciosas, neoplasia, imunodeficiência comum variável ou lúpus eritematoso sistêmico. **Resultados:** Foram incluídos 152 pacientes não esplenectomizados e 90 pacientes esplenectomizados. Em ambos os grupos houve predominância de pacientes do sexo feminino (75.5% e 78%), com mediana de idade à admissão de 34 e 32 anos respectivamente. A presença de hipertensão arterial sistêmica foi mais frequente no grupo esplenectomizado (27.7% vs. 16.6% $p=0.032$). Não houve diferença estatística em relação à presença de anticorpos antifosfolípidos entre os dois grupos e foi encontrada uma maior tendência à presença de fator antinuclear no grupo não esplenectomizado (28% vs. 18.1%; $p=0.07$). Dos 242 pacientes, 226 (93%) necessitaram de ao menos uma linha de tratamento. Em relação ao desfecho, a trombose ocorreu em 13 pacientes esplenectomizados (14.4%) contra 7 pacientes não esplenectomizados (4.6%). Portanto, a esplenectomia aumentou em três vezes o risco de trombose (OR 3.6, 95% CI 1.3 – 9.1; $p=0.01$). Este risco permaneceu após ajuste para sexo, idade, presença de anticorpos antifosfolípidos e comorbidades. Dos 13 pacientes que apresentaram trombose no grupo esplenectomizado, houve predominância de tromboembolismo

venoso (TEV) em 53.7% dos pacientes e trombose esplênica em 38.4%, sendo que um paciente teve trombose arterial e venosa concomitantemente. Oito desses eventos foram considerados provocados, sendo 5 dos 13 eventos (38.5%) associados à esplenectomia (< 90 dias). A mediana de contagem plaquetária no momento da trombose foi de $172.000/\text{mm}^3$ (IQR 33.5 – 367). Já em relação ao grupo não esplenectomizado, sete (4.6%) pacientes apresentaram trombose, sendo cinco eventos venosos (71.4%) e dois eventos arteriais (28.6%). Houve maior prevalência de TEV (57%). A maioria dos eventos foi não provocado (71.4%) e a mediana de contagem plaquetária ao desenvolvimento de trombose foi de $184000/\text{mm}^3$ (IQR 60 – 295). **Discussão:** Na nossa coorte, foi encontrado que a esplenectomia aumenta em três vezes o risco de desenvolvimento de trombose. Nos últimos anos vem sendo descritos eventos trombóticos venosos e arteriais em pacientes portadores de PTI, entretanto a causa de hipercoagulabilidade destes pacientes ainda é desconhecida. Considera-se que a própria doença leva a um risco trombótico aumentado, em especial quando associada a alguns tratamentos, como esplenectomia, e a fatores pessoais, como presença de comorbidades cardiovasculares e anticorpos antifosfolípidos. **Conclusão:** A esplenectomia, apesar de ser um tratamento bem tolerado e com possibilidade de remissão duradoura da PTI à longo prazo, leva a um risco trombótico persistentemente aumentado em pacientes portadores de PTI.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.906>

RELATO DE CASO: MANIFESTAÇÃO DE EPISTAXE EM PACIENTE COM SÍNDROME DE BERNARD SOULIER

MA Souza^a, MAF Chaves^a, MF Barros^a,
BDR Campos^b, GE Dresch^b, DL Queiroz^b

^a Universidade Estadual do Oeste do Paraná
(UNIOESTE), Cascavel, PR, Brasil

^b Hospital Universitário do Oeste do Paraná (HUOP),
Universidade Estadual do Oeste do Paraná
(UNIOESTE), Cascavel, PR, Brasil

A Síndrome de Bernard Soulier é uma condição hereditária rara, caracterizada por uma deficiência qualitativa e quantitativa das glicoproteínas de adesão plaquetária, resultando em plaquetas disfuncionais e consequente distúrbio de hemostasia. Apresenta-se clinicamente com sangramentos recorrentes como epistaxes, menorragia, melena e sangramento gengival, que podem levar a complicações graves. Este relato de caso descreve o atendimento de uma paciente com diagnóstico de Síndrome de Bernard Soulier em um Hospital Público no Oeste do Paraná. **Relato do caso:** LKSS, paciente do sexo feminino, 21 anos, deu entrada no pronto socorro do HUOP com queixa de epistaxe de moderada intensidade, a qual havia sido controlada com o uso de ácido tranexâmico, um agente hemostático. Ao exame físico, a paciente estava hemodinamicamente estável, apresentando um tampão nasal na narina esquerda, que havia sido inserido antes da sua chegada à emergência. Negou comorbidades e uso de medicações, exceto o uso de ácido tranexâmico para controlar as crises de sangramento e anticoncepcional injetável, que

era administrada mensalmente. A avaliação inicial mostrou os demais dados vitais dentro dos limites da normalidade. O eritrograma apresentou 5,14 milhões/mm³ de eritrócitos; hemoglobina de 12,7 g/dL; VCM 71,8 fL; HCM 24,2 pg; CHCM de 34,1 pg e RDW de 14,3%, indicando a presença de microcitose e hipocromia moderada. O coagulograma revelou resultados normais, enquanto o plaquetograma apresentou 34.000/mm³ de plaquetas contando com anisocitose plaquetária discreta e presença de macroplaquetas moderada., corroborando com o distúrbio hematológico existente. A paciente permaneceu com o tampão nasal por 24 horas, seguindo as orientações da equipe de otorrinolaringologia, para evitar a recorrência do sangramento nasal. Durante esse período, foi realizada uma vigilância constante do sangramento e da pressão arterial, e não foram observados eventos adversos significativos. Após a remoção do tampão nasal e a estabilização do sangramento, a paciente recebeu alta hospitalar com recomendações para acompanhamento ambulatorial. A Síndrome de Bernard Soulier é uma doença hereditária rara, de característica autossômica recessiva, causada pela deficiência do complexo glicoproteico GP-Ib-IX-V na superfície das plaquetas. Esse complexo é crucial para a adesão plaquetária ao endotélio lesado, etapa essencial para a formação do tampão plaquetário e, consequentemente, para o controle do sangramento. Os principais sinais clínicos desta condição incluem sangramentos espontâneos ou após traumas mínimos, como a epistaxe apresentada pela paciente em questão. Os exames laboratoriais revelam trombocitopenia moderada a grave, associada a anormalidades morfológicas das plaquetas, como anisocitose e macroplaquetas. A terapêutica para a síndrome baseia-se no tratamento dos sangramentos agudos e na prevenção de eventos hemorrágicos, além do acompanhamento hematológico. O diagnóstico precoce e a abordagem multidisciplinar são cruciais para o manejo adequado dessa síndrome rara. O controle dos sangramentos e a prevenção de complicações hemorrágicas são os principais objetivos no cuidado desses pacientes. Por meio de acompanhamento contínuo e tratamento adequado, espera-se que a paciente possa ter uma melhor qualidade de vida e evitar complicações graves associadas à Síndrome de Bernard Soulier.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.907>

PTI MULTIREFRATÁRIA E REMISSÃO APÓS INFECÇÃO POR DENGUE - RELATO DE CASO

JFDCL Casas^a, CS Silva^a, GF Mendes^a,
RLB Lacerda^a, NCD Amaral^a, GL Oliveira^a,
GA Carvalho^b, UGF Filho^b, NAHL Silva^c,
PHFDCL Casas^{a,c}

^a Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG),
Belo Horizonte, MG, Brasil

^b Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais
(FCM-MG), Belo Horizonte, MG, Brasil

^c Instituto Oncoclínicas, Brasil

Objetivos: O presente relato visa descrever manejo clínico de paciente com púrpura trombocitopênica imunitária (PTI)

crônica e refratária à inúmeras condutas terapêuticas. Objetiva-se, também, relatar fenômeno controverso na contagem de plaquetas apresentado pela então paciente ao ser diagnosticada com dengue. **Material e métodos:** As informações foram obtidas por meio de entrevista clínica, análise de prontuário e revisão de literatura. O relato foi autorizado pela paciente por meio de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. **Relato do caso:** Trata-se de paciente do sexo feminino, 55 anos, diagnosticada com PTI com cerca de 22 anos, em 1990. Tendo em vista a falta de resposta com Prednisona (PDN), em 1991, esplenectomia foi realizada, com remissão até o início de 2017. Nova prescrição de PDN e Eltrombopag foram prescritos, sem resposta. Nova avaliação medular foi realizada em 2017, constatando hiperplasia da série megacariocítica. Biópsia de medula óssea e cariótipo sem alterações. Entre 2017 e 2018, terapias com Rituximabe e Azatioprina foram interrompidas, o que também ocorreu com Danazol, Ciclofosfamida e Vincristina, que foram associados individualmente a corticóides. Romiplostim foi iniciado no final de 2018, com falha no segundo mês de uso. PDN e Danazol foram associados ao Romiplostim, com bom resultado. Posteriormente, a paciente se infectou com dengue, resultando em uma resposta inesperada de aumento de plaquetas, alcançando valor de 600.000/mm³. Após melhora do quadro, iniciou-se desmame de PDN e aumento da dose de Romiplostim, com permanência de níveis aceitáveis do número de plaquetas. PDN foi suspensa 6 meses após o início do desmame, e Danazol suspenso cerca de 2 anos mais tarde. Desde então, a contagem de plaquetas da paciente é mantida com Romiplostim quinzenalmente. **Discussão:** O manejo da TPI é desafiador, já que, frequentemente, é difícil obter respostas plaquetárias duradouras com a maior parte das terapias, sobretudo, devido à sua patogênese heterogênea. O tratamento é ainda mais complexo na PTI refratária, na qual há persistência de contagens baixas de plaquetas, apesar do uso adequado das terapias convencionais. O tratamento da PTI refratária inclui esplenectomia, Rituximabe, agonistas do receptor de trombopoietina e/ou outros imunossuppressores. Essas opções apresentam boa resposta na maioria dos pacientes, mas ainda há dificuldade de manejo pela variabilidade de eficácia e de efeitos adversos de cada fármaco - situação evidenciada pelo relato de multi-refratariedade. Além disso, os desafios incluem possibilidade de piora da doença, toxicidade induzida por medicamentos e maior morbimortalidade hemorrágica e infecciosa. Uma hipótese que possa explicar a trombocitose durante infecção pelo vírus da dengue em tal paciente pode estar relacionada à semelhança dos antígenos plaquetários e dos antígenos virais, o que geraria menor reconhecimento e, consequentemente, menor destruição plaquetária. **Conclusão:** O presente relato demonstra (1) a necessidade de rever os atuais algoritmos de tratamento da PTI e buscar manejos terapêuticos individualizados; (2) que estratégias de terapias combinadas podem ser benéficas devido à heterogeneidade da patogênese; (3) a possibilidade deste caso índice servir de base para futuros estudos que investiguem a possível relação entre infecção do vírus da dengue e aumento dos níveis plaquetários na PTI.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.908>

MISDIAGNOSIS OF ACQUIRED VON WILLEBRAND DISEASE

AP Francisco, SC Huber, AP Verissimo,
JMA Bizzacci, SAL Montalvão

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

Introduction: The diagnosis of acquired von willebrand disease (VWD) is a challenge for laboratory investigation. Alloantibodies may present different kinetics of FVW neutralization and thus generate inconclusive results. Studies have shown that the sensitivity and specificity of new methodologies applied for the assessment of FVW activity are distinct and confer different interpretations in the investigation of type 1 and type 2 VWD. The guideline for VWD published in collaboration between ASH, ISTH, NHF and WFH published in 2021, recommends that the tests, VWF:GPIbM (Spontaneous FVW binding _Frag GPIb α mutant) and VWF:GPIbR (FVW-Fragment GPIb α) should be used instead of the classical ristocetin cofactor test. More recent methodologies assessing FVW activity by chemiluminescence have not yet been evaluated. **Objective:** To evaluate the concordance of the VWF:GPIbR test recommended by international guideline (ASH, ISTH, NHF and WFH 2021) with two different tests, ristocetin cofactor and collagen, which assess FVW activity by chemiluminescence methodology in the investigation of congenital and acquired VWD. **Material and method:** the study was carried out in the hemostasis laboratory of the blood center UNICAMP. Samples from patients under investigation for congenital and acquired VWD were collected between January and August 2023. The clinical data as well as the bleeding score of the patients were evaluated and collected. The VWF:GPIbR (VWF-Fragment GPIb α) test was performed on the TOP 550 coagulometer and the ristocetin cofactor (Cof-Chemil) and collagen (Col-Chemil) tests by chemiluminescence was performed on the Bioflash. All reagents and equipment are Hemosil-Werfen company. **Results and discussion:** In this study 84 patient samples were included. The results median of the FVW activity were: 38.7% (0-271%), 52.3% (0.5-200%), 66.5% (0.5-200%) for VWF:GPIbR, Cof-Chemil, Col-Chemil, respectively. In the correlation assessment VWF:GPIbR and Col-Chemil showed better results r 0.8232 (0.7363-0.8833) p < 0.0001. Remarkably, 12 samples from patients diagnosed with Mielodysplastic Syndrome, Myelofibrosis and Polycythemia Vera under investigation for acquired von Willebrand disease did not show any concordance between results. The VWF:GPIbR test underestimated the results for FVW activity which led to misinterpretation for possible neutralization of FVW activity by neutralizing antibodies, while the chemiluminescence-based tests showed results at normal levels. **Conclusion:** Although the VWF:GPIbR test presents adequate results for the investigation of VWD and is recommended by international guidelines, caution should be taken in the investigation of acquired VWD. New chemiluminescence-based tests have been shown to have greater sensitivity and specificity for this type of investigation.

EXPERIÊNCIA DE VIDA REAL NO USO DO CAPLACIZUMAB NA EXACERBAÇÃO DE PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA TROMBÓTICA ADQUIRIDA

GL Costa, JSH Farias, G Campos, MEB Abreu,
LF Becker, MM Walz, MS Santin, B Veroneze,
GMS Quadros

Hospital Erasto Gaertner (HEG), Curitiba, PR, Brasil

Introdução: A púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) adquirida é uma entidade rara, mas potencialmente fatal, com taxa de mortalidade superior a 90%. Caracteriza-se por trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática com presença de esquizócitos no sangue periférico, associado a deficiência na atividade da ADAMTS13 (A Disintegrin and Metalloprotease with ThromboSpondin type 1 repeats, 13th member). Esta protease é responsável pela clivagem de multímeros ultragrandes do fator de Von Willebrand (ULVWF) em unidades menores e este acúmulo resultante de ULVWF se liga às plaquetas e cria trombos microvasculares, responsáveis pelo acometimento neurológico, cardíaco e/ou renal da doença. Associado a plasmaférese terapêutica, glicocorticoide ou rituximabe, o caplacizumab tem evidência na redução das taxas de morbidade e mortalidade relacionadas à PTT. **Relato de caso:** Paciente feminina, 35 anos, iniciando quadro de evolução de 5 dias de astenia e equimoses difusas. Não apresentava outras comorbidades e não fazia uso de medicações contínuas. Sem histórico familiar relevante. Realizou hemograma com plaquetopenia e anemia, com presença de esquizócitos em sangue periférico e atividade da ADAMTS13 indetectável. Não apresentou disfunção renal, cardíaca ou neurológica ao diagnóstico e iniciou plasmaférese terapêutica diária associado a glicocorticoide. Apresentou melhora clínica e hematológica a partir do segundo dia da terapia, porém retomando plaquetopenia, elevação da desidrogenase lática e confusão mental e rebaixamento do nível de consciência no quinto dia do tratamento, sendo então associado rituximabe 100 mg. Paciente persistiu com piora clínica e manutenção da hemólise, sendo iniciado caplacizumab 10mg ao dia no oitavo dia da terapia, sendo continuado por 30 dias, com dosagem da atividade da ADAMTS13 de 42% ao final da terapia, iniciando desmame lento da corticoterapia e realizando, no total, quatro doses do rituximabe em esquema semanal. Onze meses após suspensão da corticoterapia, paciente persiste clinicamente bem, em resposta completa. **Conclusão:** Em conjunto com os estudos clínicos, as experiências de mundo real mostram a segurança e a eficácia do caplacizumab, reduzindo tempo de internação, risco de exacerbação e recorrência da doença, principalmente quando a dosagem da atividade da ADAMTS13 é superior a 10% no ato da descontinuação da medicação.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.910>

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.909>

ANOMALIA DE MAY-HEGGLIN COMO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE MACROTROMBOCITOPENIA: RELATO DO DIAGNÓSTICO DE UMA FAMÍLIA

SM Luporini, FM Barbosa, P Bruniera, M Pizza, ML Borsato, TC Bortolheiro, ICO Hegg, NS Nakata, GS Rodrigues, LMG Coelho

Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A Anomalia de May-Hegglin (AMH) é uma rara condição genética autossômica dominante relacionada a mutações no gene MYH9 que codifica a cadeia pesada da mio-sina não muscular IIA (NMMHC-IIA). Esse defeito compõe um espectro de distúrbios além da AMH, como a Síndrome de Fechtner, Síndrome de Epstein e Síndrome de Sebastian. Essas doenças se caracterizam morfológicamente pela presença de plaquetopenia, macroplaquetose de inclusões citoplasmáticas basofílicas (Corpos Döhle) em neutrófilos. A depender do espectro clínico, os pacientes podem apresentar também falência renal, catarata e perda auditiva. **Relato de caso:** Paciente, 15 anos, sexo feminino, em acompanhamento hematológico desde os 3 anos de vida por trombocitopenia, a princípio considerada imune primária. Desde então, recebeu tratamentos direcionados a essa hipótese diagnóstica como pulsoterapia com corticóide, imunoglobulina e azatioprina. Apresentava baixa resposta, com manutenção de contagem média de plaquetas $< 20.000 \mu/L$. Paciente com raros episódios hemorrágicos, mesmo com baixa contagem plaquetária. Perdeu seguimento por 2 anos, sem intercorrências no período. Ao retornar ao serviço, realizado mielograma com hiperplasia megacariocítica discreta, sem alterações morfológicas. Optado então, devido refratariedade por iniciar tratamento com Eltrombopague, com boa resposta clínica e níveis plaquetários dentro da normalidade. Alguns anos após retornar seguimento, pais foram redirecionados ao serviço com a irmã da paciente, de 9 anos, que também apresentava plaquetopenia identificada desde os 5 anos de idade, com contagem média de plaquetas $< 100.000 \mu/L$ e macroplaquetas. Tal fato, chamou atenção da equipe que realizou nova investigação de histórico familiar e obteve informação de que o pai e o avô das pacientes tinham histórico de plaquetopenia. Realizado hemograma do pai confirmando plaquetopenia. Devido a possível macrotrombocitopenia hereditária, optado por avaliação citológica de sangue periférico nos três familiares e identificado a presença de Corpos Döhle em neutrófilos, indicando o diagnóstico familiar de AMH. **Discussão:** A plaquetopenias apresentam, muitas vezes, um desafio diagnóstico e deve-se atentar para os diagnósticos diferenciais. Nos casos de macrotrombocitopenia, a AMH é diagnóstico diferencial considerável, elucidado pela citologia do sangue periférico, o que ratifica a importância desse exame na hematologia. Como exposto neste relato, na AMH, os pacientes em geral apresentam clínica hemorrágica frusta, muitas vezes incompatível com a contagem plaquetária, com sangramentos raros e leves. Isso acontece porque há um defeito na maturação e fragmentação megacariocítica, porém sem prejuízo à função plaquetária. Além disso, quando feita por contadores

automatizados a contagem de plaquetas pode estar subestimada. A herança dominante, aponta para a importância da história familiar, entretanto e cerca de 30% apresentam mutação de novo. De forma geral, esses pacientes podem ser tratados apenas sob demanda com atifibrinolítico e/ou transfusão de plaquetas. Há alguns casos na literatura semelhante ao relatado, com melhora da plaquetopenia com uso de Eltrombague. **Conclusão:** Apesar de rara, a AMH deve ser considerada no diagnóstico diferencial das macrotrombocitopenias. A suspeição e o diagnóstico precoce através da citologia do sangue periférico, são essenciais para evitar e reduzir o número de tratamentos inapropriados e consequentes riscos a esses pacientes.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.911>

HEMOSTASIA E PAREDE VASCULAR: TROMBOSE

INTEGRATING PHENOMENOLOGICAL MODELING AND MACHINE LEARNING FOR PATIENT-SPECIFIC PREDICTION OF RECURRENT VENOUS THROMBOEMBOLISM

MA Bannoud^a, TD Martins^b, JM Annichino-Bizzacchi^c, SAL Montalvão^c, RM Filho^a, MRW Maciel^a

^a Faculdade de Engenharia Química, Laboratório de Otimização, Projeto e Controle Avançado, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil

^b Departamento de Engenharia Química, Instituto de Ciências Ambientais, Químicas e Farmacêuticas, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), Diadema, SP, Brazil

^c Centro de Hematologia e Hemoterapia da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil

Background: The prediction of Recurrent Venous Thromboembolism (RVTE) plays a crucial role in enhancing the prognosis of patients with coagulation disorders. In recent times, there has been a notable surge in studies focusing on developing scores based on machine learning models that utilize clinical data and blood counts as input. However, due to the inherent black-box nature of machine learning models, understanding the relationship between model features and the phenomenological aspects associated with blood clot formation and thrombosis has been challenging. To address this, incorporating mathematical modeling of blood coagulation alongside prediction techniques presents an alternative approach to improve both prediction accuracy and our understanding of the underlying phenomenological aspects. **Aims:** This study aimed to propose a patient-specific spatiotemporal phenomenological model for clot formation and utilize it to predict RVTE. **Methods:** A spatiotemporal model for blood clot formation was presented, encompassing convective, diffusive, reactive, and platelet aggregation effects. Blood flow was accurately modeled using Navier-Stokes equations, incorporating an additional term for flow resistance due to blood clot

formation. The model included quantitative variables from a complete blood count, enabling simulation personalized to each patient. The finite volume method was employed to solve the model within a clotting time of 10 minutes. The simulations involved 235 patients who had a thrombotic event, monitored by the State University of Campinas Blood Center, who underwent routine blood tests. Out of these patients, 49 were diagnosed with RVTE. Principal Components Analysis (PCA) and Partial Least Square (PLS) regression were utilized to identify the key variables influencing clot formation. These critical variables were then employed as inputs for an Artificial Neural Network (ANN) model, facilitating binary classification for RVTE prediction. **Results:** The patient-specific model demonstrated high sensitivity in distinguishing clot size variations between patients, with thrombus size directly related to platelet count in blood plasma. However, relying solely on clot size for RVTE prediction yielded low accuracy. To address this, the proposed strategy of using PCA and PLS to identify critical points in space and time successfully reduced the number of significant variables to 20. This reduction was essential in making the ANN training feasible, as the high dimensionality of the original dataset would otherwise result in excessive computational costs. The optimized ANN model achieved promising results: an Area Under Curve value of 81.51%, accuracy of 86.81%, and a true-positive ratio of 79.59%. **Discussion:** The findings suggest that incorporating phenomenological modeling based on blood test parameters can generate distinct clot formation profiles for individual patients, revealing differences in shape, growth time, and size. Dimensionality reduction techniques, such as PCA and PLS, effectively extract critical features, enabling the ANN-based model to achieve high accuracy in RVTE prediction. **Conclusions:** Integrating phenomenological modeling, machine learning, and statistical tools holds great promise for RVTE prediction. With further validation, this model could find application in clinical practice, providing valuable insights into blood clot modeling for patients at risk of RVTE.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.912>

INTEGRATING CLINICAL AND BLOOD COUNT DATA INTO A HYBRID MODEL TO PREDICT THROMBIN PROFILES AND VENOUS THROMBOEMBOLISM RISK

MA Bannoud^a, TD Martins^b,
JM Annichino-Bizzacchi^c, SAL Montalvão^c,
RM Filho^a, MRW Maciel^a

^a Faculdade de Engenharia Química, Laboratório de Otimização, Projeto e Controle Avançado, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil

^b Departamento de Engenharia Química, Instituto de Ciências Ambientais, Químicas e Farmacêuticas, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), Diadema, SP, Brazil

^c Centro de Hematologia e Hemoterapia da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil

Background: Mathematical models play a crucial role in comprehending the intricate interactions and cascade reactions of chemical species involved in the blood coagulation cascade. Accurate models facilitate the prediction of thrombin profiles, aiding in diagnosing and prognosis diseases like Venous Thromboembolism (VTE). However, current mathematical models in the literature primarily rely on the concentration of chemical species and kinetic constants, overlooking essential variables such as age, sex, smoking, obesity, and diseases known as risk factors for thrombosis. **Aims:** The primary objective of this study is to develop a novel model where the kinetic parameters of the coagulation cascade are dependent on clinical and blood count data. This approach generate patient-specific thrombin profiles, considering well-known risk factors for thrombosis. **Methods:** A sensitivity analysis was performed on a coagulation cascade model based on a first-order differential equation system of 44 kinetic parameters. Critical kinetic parameters were allowed to vary between 30% and 300% of their default value. A hybrid Artificial Neural Network (ANN) model was employed to adjust these kinetic parameters, utilizing clinical and blood count data from 235 patients, of which 49 had thrombosis. The structure of the proposed hybrid model consists of an input layer using the clinical and blood count data of the patients, two intermediate layers, and a layer of prediction of the values of the critical kinetic parameters, which are used to calculate the thrombin profile from the mathematical model of the coagulation cascade. The ANN was optimized using a genetic algorithm to adjust weights and bias. The goal was to ensure that patients with thrombosis had a substantial area under the thrombin curve over time, while patients without thrombosis exhibited a lower area under the thrombin curve. **Results:** The analysis identified eight highly sensitive kinetic parameters related to factor V activation and thrombin-antithrombin III complex formation. These parameters were influenced by all input variables, especially age, sex, obesity, anticoagulant use, smoking, factor V Leiden, glucose, triglycerides, factor VIII, and G20210A mutation. The hybrid ANN model successfully predicted VTE recurrence with an accuracy of 98.72% and an Area Under Curve of 99.41%. **Discussion:** The findings of this model align with existing literature on the relationships between input variables, kinetic parameters, and thrombosis risk. The adopted approach allowed for the generation of patient-specific thrombin curves, which hold great potential for patient-specific models. The genetic algorithm proved efficient for optimizing the ANN hybrid model, achieving remarkable prediction accuracy. **Conclusions:** Machine learning techniques have demonstrated their capability to enhance models, especially in scenarios where the underlying processes are complex or not fully understood. Incorporating VTE risk factors into the cascade model enhances blood clotting models and improves their generality. This methodology could be employed with further validation to identify new therapeutic targets for VTE treatment.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.913>

INCIDÊNCIA DE MORTES RELACIONADAS A TROMBOEMBOLISMO PULMONAR EM PACIENTES CLINICAMENTE ENFERMOS BASEADO NOS CRITÉRIOS DA RECOMENDAÇÃO DE PADRONIZAÇÃO DA SOCIEDADE INTERNACIONAL DE TROMBOSE E HEMOSTASIA

GC Caetano^a, PLLB Danielian^a, BA Ferreira^a, CRL Ferreira^b, MA Oliveira^b, M Bastos^b, SM Rezende^a

^a Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil

^b Hospital Governador Israel Pinheiro (IPSEMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

Introdução: Tromboembolismo Pulmonar (TEP) é uma condição ameaçadora da vida, responsável por 5% a 10% das mortes em pacientes hospitalizados. Entretanto, a definição de morte relacionada a TEP é complexa e não padronizada nos estudos. Para evitar vieses, o Comitê Científico e de Normatização da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (ISTH) propôs uma recomendação para a adjudicação de óbitos relacionados a TEP. O objetivo desse trabalho foi avaliar a incidência de morte relacionada a TEP em pacientes clinicamente enfermos, tendo como referência a Recomendação de Padronização do ISTH (ISTH-RP). **Materiais e métodos:** Trata-se de coorte prospectiva, conduzida em um hospital público geral, que incluiu pacientes clínicos agudamente doentes (não cirúrgicos), adultos (> 18 anos), hospitalizados, sem uso ou indicação prévia de terapia anticoagulante, sem evento tromboembólico nas primeiras 48 horas. Pacientes com transtornos psiquiátricos, ginecológico-obstétricos, admitidos imediatamente na Unidade de Terapia Intensiva ou Unidade Coronariana e aqueles com internação hospitalar inferior a 48 horas foram excluídos da amostra. A avaliação de risco tromboembólico foi realizada através da aplicação do escore IMPROVE7 à internação. O acompanhamento ocorreu durante a internação e por 90 dias após a alta, por meio de entrevista telefônica. Informações sobre o óbito foram obtidas por Declaração de Óbito e dados de prontuário. A classificação foi realizada por 2 adjudicadores independentes, treinados de acordo com o ISTH-RP. Um terceiro adjudicador avaliou o diagnóstico nos casos discordantes. O coeficiente Kappa de Cohen foi empregado para avaliar a concordância entre os observadores. **Resultados:** Dentre os 2380 pacientes admitidos entre agosto de 2017 e setembro de 2018, 328 (1,5%) vieram a óbito. A análise de perfil demográfico desses pacientes demonstrou mediana de idade de 77 anos (IIQ 70–85), 55,5% do sexo feminino (182/328), 222 (67,7%) classificados como sendo de baixo risco para TEV (≤ 2 pontos no IMPROVE7). Sobre os óbitos, 57,6% (189/328) ocorreu durante o período de internação, 1,5% (5/328) foram considerados relacionados a TEP, seja confirmado por exame de imagem objetivo (2/328; 0,6%), seja por critérios exclusivamente clínicos (3/328, 0,9%). A maioria dos óbitos ($n = 299/328$; 91,2%) foi atribuída a outras causas, não relacionadas a TEP. O Coeficiente Kappa de Cohen entre os adjudicadores foi de 0,79 (95% IC 0,67–0,90). **Discussão:** Nesse estudo, morte relacionada a TEP confirmada por exames objetivos ocorreu em 1,5% dos pacientes clínicos hospitalizados, incidência inferior à reportada em outros

estudos. A RP-ISTH foi uma ferramenta objetiva e estratégica de avaliação dos eventos. A confiabilidade entre observadores foi de 0,79, considerada uma concordância substancial. Um desafio encontrado foi a categorização dos óbitos sem dados clínicos suficientes, já que nem sempre as informações descartavam TEP de forma clara. Além disso, houve limitação quando os óbitos ocorreram em outras instituições, dada a falta de informações disponíveis. **Conclusão:** O ISTH-SR parece ser uma ferramenta útil para determinar óbitos relacionados a TEP de forma padronizada. Este parece ser o primeiro estudo que se propôs a aplicá-la diretamente.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.914>

AVALIAÇÃO DA COMBINAÇÃO DE PARÂMETROS CLÍNICOS ASSOCIADOS A DIFERENTES MANIFESTAÇÕES TROMBÓTICAS DA SAF PRIMÁRIA

GM Santos^a, S Rodriguez-Rodriguez^b, E Okazaki^a, M Collela^c, B Stefanello^a, P Prestes^a, GG Yamaguti-Hayakawa^c, C Rothschild^a, J Annichino-Bizzacchi^c, V Rocha^a, EV De-Paula^c, P Villaza^a, FA Orsi^{a,c}

^a Serviço de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), São Paulo, SP, Brasil

^b Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutricion Salvador Zubiran, Ciudad de Mexico, Mexico

^c Centro de Hematologia e Hemoterapia da Universidade Estadual de Campinas (HEMOCENTRO-UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

Objetivos: As complicações trombóticas associadas a SAF são heterogêneas, podendo acometer desde a microcirculação até grandes vasos. O objetivo é a identificação de padrões demográficos e clínicos associados a diferentes manifestações trombóticas da SAF primária. **Métodos:** Coorte de pacientes com SAF primária trombótica seguidos nos Serviços de Hematologia da USP e no Hemocentro da UNICAMP. Utilizamos o teste exato de Fisher e teste de Mann-Whitney para comparação entre grupos de interesse e análises de clustering para identificação de combinação de fatores que identificam subpopulações mais homogêneas da doença. **Resultados:** Dos 263 pacientes com SAF primária, 161 (61%) eram mulheres e 17,5% triplo positivos, 44% com obesidade, 44% hipertensão, 15% diabetes, 45% dislipidemia e 13% alguma trombofilia hereditária. A mediana de idade na primeira trombose foi de 32 anos (14–77). 75% foram venosas e os principais sítios foram membros inferiores (35,6%) e AVC (24,1%). 44% dos pacientes apresentaram recorrência e 15% tiveram mais de 3 episódios trombóticos. A maioria das recidivas ocorreu em sítio venoso (74%). A mediana de tempo para recorrência foi de 36 meses (12–103 meses) e 30% dos pacientes que recorreram estavam em tratamento anticoagulante. Pacientes com a primeira trombose arterial tinham maior prevalência de hipertensão (61,2% vs. 38,8%; $p = 0,003$) e dislipidemia (59,4% vs. 40,6%; $p = 0,013$) enquanto os pacientes com eventos

venosos tinham maior prevalência de obesidade (49% obesos nos pacientes com trombose venosa vs. 34% nos arteriais; $p=0,026$) e maiores níveis de proteína C reativa (venoso 2,66 [0,5–8,3] vs. 0,99 arterial). Na análise de clustering, a coorte pode ser dividida em dois agrupamentos, sendo o primeiro constituído predominantemente por mulheres (74%) jovens (mediana 26, IQR 22–32 anos), sem comorbidades de risco cardiovascular (67%), sem obesidade (68%), com tripla positividade para aPL (100%), menores níveis de complemento sérico e plaquetas e maior prevalência de tromboembolismo venoso tanto no primeiro quanto nos eventos subsequentes (74% e 88%, respectivamente). O segundo agrupamento teve distribuição equilibrada entre sexos, mediana de idade de 36 anos (IQR 24–48), 50% com obesidade ou comorbidades de risco cardiovascular, rara tripla positividade (2%) e maior prevalência de eventos arteriais (29% no primeiro e 26% na recidiva) e venosos em sítios incomuns (primeiro 21%; recidiva 21%). **Discussão/conclusão:** Nessa coorte multicêntrica, observamos que os eventos arteriais na SAF primária estão associados a doenças cardiovasculares e os venosos à obesidade. Além disso, a partir da análise de agrupamento, distinguimos duas subpopulações de pacientes que diferem entre si em aspectos demográficos, clínicos e laboratoriais. Na primeira, há maior prevalência de eventos arteriais ou em sítios incomuns, distribuição equilibrada de sexo e diagnóstico antes da quinta década de vida. Na segunda, há predominância de tromboembolismo venoso, em mulheres muito jovens (abaixo de 30 anos de idade), sem comorbidades e com sinais de maior atividade imune da doença (tripla positividade). Os achados reforçam a heterogeneidade da doença, sugerindo a influência de diferentes mecanismos patológicos. Além disso, a identificação de distintos padrões de acometimento da SAF poderá otimizar o tratamento da doença. Essa coorte está em construção e a inclusão de mais pacientes irá distinguir com maior precisão os diferentes padrões de acometimento clínico na SAF primária.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.915>

INSIGHTS SOBRE TROMBOEMBOLISMO VENOSO (TEV) E SÍNDROME DO ANTICORPO ANTIFOSFOLÍPIDE (SAF) POR 1H-NMR

LG Martins^a, BM Manzini^b, SA Montalvão^b,
MA Honorato^b, SC Huber^b, F Orsi^b, ES Braga^a,
N Avramovic^c, L Tasic^a,
JM Annichino-Bizzacchi^a

^a Departamento Química Orgânica, Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

^b Laboratório de Hemostasia, Centro de Hematologia e Hemoterapia da Universidade Estadual de Campinas (HEMOCENTRO-UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

^c Instituto de Química Médica, Faculdade de Medicina, Universidade de Belgrado, Belgrado, Sérvia

Introdução: A SAF é uma doença sistêmica imunomediada caracterizada por trombose arterial ou venosa recorrente ou morbidades obstétricas acompanhadas por anticorpos antifosfolípeos. A metabolômica permite a compreensão da função dos metabólitos no organismo, fornecendo informações sobre as vias biológicas que são comprometidas pela doença ou levam a alterações relacionadas a ela. **Objetivo:** Diagnosticar o TEV por meio da metabolômica em pacientes trombóticos sem SAF e com SAF primária Trombótica (SAF-T), comparando com o Controle Saudável (CS). **Materiais e métodos:** Pacientes com trombose arterial ou venosa atendidos no ambulatório do Hemocentro da Unicamp entre 2009 e 2020. Os critérios de exclusão foram: SAF secundária, infecção, doença reumatológica, renal, hepática e uso de corticosteroides. Foram selecionados 3 grupos de pacientes: evento venoso ou arterial sem SAF (TEV) ($n=32$), SAF-T ($n=32$) e CS ($n=32$). O diagnóstico de SAF-T foi confirmado com perfil antifosfolípide, seguindo os guidelines do ISTH e SCLI. Os pacientes selecionados foram pareados por idade e sexo com os grupos TEV e controle. No momento da inclusão, foram obtidas informações clínicas e amostras de soro, os quais foram posteriormente analisadas por Ressonância Magnética Nuclear (1H-NMR). **Resultados e discussão:** Nos grupos VTE e CS, a maior parte foi composta por mulheres, enquanto na SAF-T por homens. Os pacientes com eventos arteriais representaram 12,5% no SAF-T e 3,1% no TEV. Os eventos trombóticos foram considerados como provocados em 25% SAF-T e 64,5% TEV. Os fatores de risco transitório menor foram observados em 71,4% SAF-T e 65% TEV. Fatores de risco transitório maior foram observados em 14,3% SAF-T e 25% TEV. Fatores de risco persistente foram observados em 14,3% SAF-T e 10% TEV. A localização dos eventos trombóticos foi: membros inferiores proximais 43,8% SAF-T e 59,4% TEV, e TEP 21,9% SAF-T e 43,8% TEV. Nos pacientes do SAF-T 87,5% e 6,3% do TEV estavam sob anticoagulação perene, e aqueles com trombose arterial prévia utilizavam ainda a aspirina como tratamento. Na metabolômica, o grupo TEV apresentou concentrações reduzidas de creatinina, glicose, lisina e glutamina, e concentrações aumentadas de valina, treonina, histidina e tirosina quando comparado ao CS. O grupo SAF-T apresentou concentrações reduzidas de lipídios, valina, lisina e glutamina e concentrações aumentadas de isoleucina e treonina ($p < 0,002$) em relação ao CS. Comparando os grupos TEV e SAF-T, não houve diferença estatisticamente significativa. Ao avaliar o subgrupo de pacientes triplo-positivos ($n=9$) de SAF-T e pareá-lo com o grupo de TEV foi possível verificar maiores quantidades de glicose, lisina, glutamato, tirosina, 3-hidroxi-butilato e metileno de lipídios neste subgrupo, enquanto o grupo de pacientes com TEV apresentou maiores quantidades de glicerol, lipídios, valina, isoleucina, fenilalanina e colina. **Conclusão:** As mudanças nos metabólitos indicaram alterações importantes nas vias metabólicas da glicólise, ciclo TCA, metabolismo de lipídios e metabolismo de aminoácidos de cadeia ramificada (BCAA), envolvendo mecanismos complexos de patogênese da SAF-T e TEV. Estes metabólitos podem ser potenciais biomarcadores para diferenciar pacientes com SAF-T e TEV, incluindo o parâmetro do perfil antifosfolípide para pacientes com SAF.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.915>

RELATO DE CASO DE FARMACODERMIA POR RIVAROXABANA EM HOSPITAL TERCIÁRIO DE SÃO PAULO NO ANO DE 2022

ITA Sussuarana, AG Delgadillo, LCF Werdo, BL Bedin

Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: O Tromboembolismo Venoso (TEV), em que se inclui a Trombose Venosa Profunda (TVP) e a Embolia Pulmonar (EP), representa uma entidade clínica grave, com alta morbimortalidade, os Novos Anticoagulantes Orais (NOACs), que inibem diretamente a atividade enzimática da trombina e fator Xa são os agentes recentes no mercado farmacêutico na conduta terapêutica dos tromboembolismos, estes, de posologia e administração simplificada, geraram benefício na redução do tempo de internação, além de menor risco de sangramento e menor risco de interações medicamentosas, em relação aos cumarínicos, porém, como todo medicamento, possui efeitos adversos, reações cutâneas adversas foram descritas em 1%–2%, e são consideradas imprevisíveis, o objetivo deste trabalho é relatar um caso de hipersensibilidade a rivaroxabana. **Relato de caso:** Paciente feminino, de 44 anos, tabagista ativa 45 anos-maço, IMC de 40 e história prévia de tromboflebite de repetição, infecção leve pelo COVID-19 em janeiro 2022, vacinação COVID-19 3 doses (última dose realizada em fevereiro 2022); fez uso de medroxiprogesterona em dezembro de 2021, nega alergias, desenvolve um quadro de dispneia súbita, diagnosticado como Tromboembolismo Pulmonar (TEP) de risco moderado e TVP em membro inferior esquerdo, inicia anticoagulação plena, em leito de cuidados intensivos, com heparina de baixo peso molecular, enoxaparina, haja vista clearance de creatinina preservado. Após início de anticoagulação e manutenção de estabilidade clínica, paciente é encaminhada à enfermaria clínica. Discutido propostas de anticoagulação à nível domiciliar, riscos e benefícios dos NOACs e anticoagulante cumarínico (Varfarina). Optado pelo uso da Rivaroxabana, recebe alta hospitalar com plano terapêutico seguindo protocolo de TEV. No 5º dia pós alta, paciente retorna ao serviço referindo ter iniciado alergia 48h após introdução de rivaroxabana. Desenvolvendo rash cutâneo generalizado associado à prurido e edema, mais acentuado em hemitórax esquerdo; relatado suspensão de rivaroxabana no dia anterior ao atendimento. Paciente não apresentava sintomas e/ou sinais de sangramento. Sem relato de realização de viagens, ingestão de alimentos, contato com animais, picada de insetos nesse ínterim entre desospitalização e retorno à consulta. Discutido caso com equipe da cardiologia e alergologia, optado em realizar troca de NOACs; suspenso rivaroxabana e introduzido edoxabana 24h após suspensão. Além disso, realizado prescrição de corticoide oral e anti-histamínico para controles de sintomatologia. Realizada monitorização remota acerca de possíveis sinais de sangramento e de piora de quadro alérgico. Paciente retorna à reavaliação após 1 semana, com melhora de rash, edema, eritema e prurido, iniciado desmame de corticoide e programado avaliação da dermatologia para acompanhamento conjunto. **Conclusão:** Os novos anticoagulantes orais, no geral, têm se mostrado eficazes e seguros para tratamento de

tromboembolismo venoso. Embora a hipersensibilidade tenha sido um efeito colateral relativamente raro, como relatado, há casos, que será necessário a substituição de princípio ativo, ou até mesmo classe medicamentosa, pesando risco benefício ao paciente. A rivaroxabana parece não apresentar reação cruzada com outros inibidores do fator Xa. Posto isso, a individualização de plano terapêutico e horizontalidade no cuidado são essenciais para a assistência adequada.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.917>

ADEQUAÇÃO DA TROMBOPROFILAXIA, INCIDÊNCIA E MORTE POR TROMBOEMBOLISMO VENOSO EM PACIENTES AGUDAMENTE ENFERMOS: ANÁLISE DA COORTE PROFMIG COM 2380 PACIENTES

BA Ferreira ^{a,b}, GC Caetano ^a, PLLB Danielian ^a, CRL Ferreira ^b, MA Oliveira ^b, EA Colosimo ^a, M Bastos ^b, SM Resende ^a

^a Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil

^b Hospital Governador Israel Pinheiro (IPSEMG), Belo Horizonte, MG, Brazil

Introdução: O Tromboembolismo Venoso (TEV) em pacientes agudamente enfermos é a principal causa de morte evitável no mundo e a Tromboprofilaxia (TP) é indicada para pacientes em risco. No Brasil, não existem estudos prospectivos que tenham avaliado a incidência de TEV nem a adequação da TP nessa população. **Metodologia:** Estudo de coorte prospectivo (PROFMiG), conduzido em um hospital geral no Brasil. Os pacientes foram admitidos consecutivamente de agosto/2017–setembro/2018 e acompanhados até 90 dias após a alta, ou até seu falecimento. As informações no período pós-alta hospitalar foram obtidas por entrevistas telefônicas padronizadas. Os pacientes eram adultos (>18 anos), admitidos em unidades clínicas de internação. Foram excluídos pacientes cirúrgicos, psiquiátricos, ginecológico-obstétricos, com TEV ou uso/indicação de anticoagulação prévia à hospitalização, hospitalizados < 48 horas e admitidos diretamente em unidades de cuidado intensivo/coronariana. O risco tromboembólico de cada paciente foi classificado segundo o IMPROVE7. Recomendou-se TP farmacológica (heparina não fracionada, enoxaparina ou fondaparinux) ou mecânica para pacientes de alto risco de TEV (IMPROVE7 ≥ 3) e baixo risco hemorrágico. As mortes relacionadas ao Tromboembolismo Pulmonar (TEP) foram adjudicadas por dois pesquisadores independentes. A incidência cumulativa foi estimada considerando análise de risco competitivo e calculado como Hazard Ratio (HR; 95% IC). **Resultados:** Foram incluídos 2380 pacientes. Um total de 86,2% (2052/2380) foram classificados como baixo risco para TEV e 13,8% (328/2380) como alto risco; 60,8% (1448/2380) receberam TP inadequada, dos quais 87% (1259/1448) eram do grupo de baixo risco e 13% (189/1448) de alto risco. A incidência bruta de TEV foi de 1,5% (36/2380), sendo 75% (27/36) dos casos definidos como espontâneos, 13,9% (5/36) potencialmente evitáveis e 11,1% (4/36) não evitáveis. A taxa de mortalidade foi de 13,8% (328/2380), sendo

a maioria das mortes (322/328; 98,2%) não relacionadas à TEV. A incidência cumulativa de TEV aumentou gradualmente, alcançando 0,2%, 0,3%, 0,5%, 0,7%, 0,9%, 1,3% e 1,6% no 5°, 10°, 15°, 20°, 30°, 60° e 110 dias, respectivamente. Após análise para riscos competitivos, a incidência de TEV foi de 2,3%. Câncer em atividade e trombose prévia associaram-se a risco de TEV tanto para causa específica quanto por subdistribuição, respectivamente: HR = 2,7 (95% IC 1.2–6.0), HR = 4,5 (95% IC 1.1–18.8) e HR = 2.5 (95% IC 1.1–5.4), HR = 4,7 (95% IC 1.1–20.4). **Discussão:** Este é o primeiro estudo brasileiro de uma coorte prospectiva de pacientes clínicos hospitalizados que objetivou avaliar incidência e morte por TEV e adequação da TP. A maioria dos pacientes foi classificado como de baixo risco e a incidência de TEV em modelo de risco competitivo foi de 2.3%, compatível com dados da literatura. Cerca de 60% dos pacientes receberam TP inadequada, dos quais 87% eram do grupo de baixo risco e 13% de alto risco. O TEV poderia ter sido evitado em 14% dos pacientes. A principal limitação deste estudo é a generabilidade, uma vez que foi conduzido em um único hospital. **Conclusão:** A incidência de TEV nesse estudo corrobora com dados de outros estudos de outros países. Embora a TP tenha sido orientada de acordo com IMPROVE7, ela foi inadequadamente usada na maioria dos pacientes.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.918>

AValiação DE FATORES DE RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO DE TROMBOFILIAS NA GESTAÇÃO: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

IS Spadão, ALG Octávio, CM Semensato, MSN Lima

Universidade de Araraquara (UNIARA),
Araraquara, SP, Brasil

Esta pesquisa aborda como tema a avaliação de fatores de risco para desenvolvimento de trombofilias na gestação. Tal tema foi eleito por ser uma das patologias que mais acometem gestantes, resultando em complicações significativas. Desta feita, o estudo realizado no âmbito da revisão bibliográfica apresenta como objetivo central a ampliação de conhecimentos teóricos e práticos a respeito das trombofilias na gestação, além de direcionar o conhecimento das principais comorbidades envolvidas, compreender como funcionam as profilaxias em gestantes, conhecer os fatores de risco associados à trombofilia na gestação e entender sobre os prognósticos e tratamentos nas gestantes. A metodologia utilizada pautou-se em uma revisão bibliográfica com buscas dos descritores trombofilia na gestação, riscos na gestação, eventos tromboembólicos e doenças hematológicas em bases de dados nacional e internacional no ano de 2022, totalizando trinta e duas referências. Como tema central de discussão tem-se trombofilia caracterizada como uma anormalidade do sistema de coagulação, gerando propensão a eventos tromboembólicos. Essa patologia ganha destaque quando se fala em puerpério, 50% a 60% dos casos acometem as puérperas. Em relação a fisiopatologia, tem-se a tríade de Virchow desencadeando o quadro, com ela origina-se uma inflamação que,

junto ao fluxo anormal do sangue, resulta na formação de trombos, os quais são potencializados pelos fatores de coagulação gerados durante a gestação. A sintomatologia envolve inchaço com quadro inflamatório, dispneia, partos prematuros, complicações na gestação, eclâmpsia e aborto de repetição. Dentre condições individuais diretamente relacionadas a patologia, se destacam aborto prévio, idade avançada, parto cesária, imobilização, obesidade, alto grau de paridade, além de enfermidades sistêmicas (neoplasias, infecções e autoimunes). O diagnóstico deve ser pesquisado em gestantes e puerperas com Trombofilia Hereditária, alto risco de desenvolvimento de TEV, diagnóstico de SAF ou histórico familiar de primeiro grau de TEV, sendo a somatória de um critério clínico e um laboratorial pré-estabelecido. Mulheres trombofílicas devem receber a profilaxia com varfarina na segunda fase do ciclo menstrual de possível concepção e ser mantido se a gravidez acontecer, caso a concepção ocorra sem a profilaxia, deve ser iniciado imediatamente. Para o tratamento do tromboembolismo venoso, deve ser usado ácido acetilsalicílico, heparina não fracionada e heparina de baixo peso molecular, além de meias de compressão elástica. Desta feita, os fatores de risco estão diretamente relacionados com o início das alterações na coagulação sanguínea; assim, instituir uma terapia profilática com base nas características da gestantes evitaria possíveis obstáculos que, em sua maioria são fatais.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.919>

ESTUDO TROMBOGLIO: RESULTADOS PRELIMINARES DE ESTUDO MULTICÊNTRICO DE COORTE PROSPECTIVO E RETROSPECTIVO EM HOSPITAIS BRASILEIROS

VC Veiga^a, FR Moraes^a, SV Peres^a,
TLVDP Ostolin^a, GNR Batistella^b, CA Clara^c,
CAF Yamada^a, FEA Chadda-Neto^a, AM Baeta^a,
AB Cavalcanti^b

^a BP - A Beneficência Portuguesa de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

^b Hospital do Coração (HCor) - Associação Beneficente Síria, São Paulo, SP, Brasil

^c Hospital de Amor - Hospital de Câncer de Barretos, Barretos, SP, Brasil

Introdução/objetivos: A incidência de eventos trombóticos relacionados à neoplasia do Sistema Nervoso Central (SNC) na literatura é em torno de 20%–30%/ano, sendo mais frequente nos primeiros três a seis meses pós-diagnóstico. O objetivo primário é avaliar incidência de eventos trombóticos e hemorrágicos entre os pacientes diagnosticados com neoplasia do SNC no Brasil. **Materiais e métodos:** Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo e prospectivo composto por 177 paciente com SNC, de ambos os sexos, acima de 18 anos, diagnosticados entre Jan/21 e Jul/23. As características demográficas e clínicas foram coletadas de prontuários médicos. Para a análise de dados foram considerados dois desfechos: i) Primário: Probabilidade de ocorrência dos eventos trombóticos e hemorrágicos; e ii) Secundário: Risco do óbito segundo presença de eventos trombótico/hemorrágicos.

Foi realizada a análise descritiva dos dados e calculadas as taxas da ocorrência dos eventos trombóticos e hemorrágicos (%). A probabilidade de Sobrevida Global (SG) e livre da ocorrência do evento trombótico/hemorrágico (SL) foi calculada pelo teste de Kaplan-Meier e a comparação entre as curvas pelo teste de *log rank*. A análise de regressão de Cox e seus Intervalos de 95% de Confiança (95% IC) foi realizada para analisar os fatores de risco aos eventos trombóticos e hemorrágicos, e risco de óbito (Hazard Ratio [HR]). **Resultados:** A maioria dos pacientes eram homens ($n = 105$; 60,7%) de meia idade (52 anos [DP = 15,9]) com sobrepeso ou obesidade (44,4% e 24%, respectivamente). A taxa de eventos trombóticos foi de 9,6%, sendo 58,8% TVP e 35,3% TVP/TEP. A taxa de evento hemorrágico foi de 3,5% ($n = 6$), sendo que um paciente apresentou ambos os eventos. A probabilidade SL de trombótico e/ou hemorrágico em 12 meses foi de 83% e em 24 meses 69,6%. Entre as características demográficas e variáveis clínicas, não houve diferença estatística. Das características do tumor, verificou-se que não houve diferença estatística para pacientes com Grau III/IV 63,3% vs. I/II 92,1% ($p = 1,43$; HR = 3,98; 95% IC 0,53–29,28) e, para IDH não mutante, a SL foi de 61%, enquanto IDH mutante foi de 83,4% ($p = 0,442$; HR = 1,47 95% IC 0,57–3,75). Para o desfecho óbito ($n = 28$; 16,6%), observa-se que a probabilidade de SG foi de 76,7% e 57%, respectivamente, em 12 e 24 meses. Dentre os pacientes que apresentaram eventos trombóticos e/ou hemorrágicos, a taxa de SG foi de 50,6% comparada a 75,7% naqueles sem eventos ($p = 0,131$; HR = 1,93; 95% IC 0,81–4,58). **Discussão:** Até o momento, 44,3% da amostra final foi atingida. Sendo assim, os resultados são parciais e sujeitos a alterações, o que pode explicar a ausência de achados estatisticamente significativos. Ao alcançar a amostra prevista, as diferenças observadas podem tornar-se significativas, por exemplo, grau tumoral, IDH e risco de óbito. **Conclusão:** Os resultados preliminares não indicaram diferença estatística na SL de evento trombótico e ou hemorrágico para as variáveis independentes. Quanto à SG, não foram observadas diferenças estatísticas ao se comparar pacientes com presença ou ausência de evento trombótico e/ou hemorrágico.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.920>

ANTICOAGULAÇÃO COM ENOXAPARINA SÓDICA EM GESTANTE COM DIAGNÓSTICO DE DEFICIÊNCIA DE FATOR XII

RC Machado^{a,b}, MB Swain^a, MM Machado^c

^a Fundação Hemocentro de Brasília, Brasília, DF, Brasil

^b Unidade Acreditar do Grupo Oncologia D'Or DF, Brasília, DF, Brasil

^c Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil

Resumo: A deficiência do Fator XII (FXII) é uma condição congênita herdada e, na grande maioria, como condição autossômica recessiva. O fator XII é importante para iniciar a ativação da via de coagulação intrínseca. Surpreendentemente, é muito raramente associada a diátese hemorrágica e,

quando acontece, é muito leve, como epistaxes ou hemorragias cutâneas. Embora, a deficiência do FXII é mais frequentemente associada a complicações tromboembólicas. **Objetivo:** Relatamos o caso de uma paciente, com deficiência de FXII, em seu período de gestação e pós parto quanto a anticoagulação com Enoxaparina Sódica. **Relato de caso:** Mulher que, aos 20 anos de idade, foi encaminhada a este serviço para avaliação de tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) prolongado. Investigação identificou ser a mesma portadora de deficiência de FXII (38%), com os demais fatores da coagulação sanguínea considerados normais. Nega antecedentes pessoais ou familiares de doenças hemorrágicas ou eventos tromboembólicos. Relata diagnóstico de esofagite eosinofílica e informava um aborto espontâneo, sem causa determinada. Cerca de 3 anos após o diagnóstico, a paciente procurou nosso serviço referindo estar gestante de 5 semanas. Exames de acompanhamento mostraram: TTPa levemente prolongado (38 segundos) e FXII com 45% de atividade. Neste momento optamos por introduzir profilaxia anti-trombótica com Enoxaparina Sódica, 40 mg por via subcutânea, 1 vez ao dia (peso corporal – 46,0 kg). Com 19 semanas de gestação, o TTPa estava normal e FXII com 73% de atividade. Nova avaliação, com 30 semanas apresentou FXII com 145% de atividade. Então, optamos por suspender a Enoxaparina Sódica, reintroduzindo-a no pós-parto e mantendo-a por 21 dias. Em todo o período gestacional e no pós-parto a paciente não apresentou quaisquer eventos adversos e criança nasceu sem intercorrências e saudável. **Discussão:** A deficiência de FXII é condição muitas vezes descoberta acidentalmente durante a triagem de coagulação com TTPa prolongado, isoladamente, ou durante uma pesquisa de coagulopatia/trombofilia, com prevalência na população de 1/1000000. Durante décadas, o FXII foi considerado “quase sem função” na coagulação, mas vários estudos revelaram o contrário. O FXII exerce uma contribuição essencial na trombose e inflamação. Muitos trabalhos sugeriram uma associação entre deficiência de FXII e autoanticorpos para FXII e perdas recorrentes na gravidez, além de evidências em que a diminuição da atividade de FXII foi associada à falha recorrente da fertilização *in vitro*. Portanto, considerado riscos e benefícios, optamos por administrar a Enoxaparina Sódica pelo período gestacional até que houve a normalização consistente do FXII, além de 21 dias no pós parto, com objetivo de manutenção da gravidez e prevenção de trombose. **Conclusão:** A raridade da situação, além de escassez de material de referência, nos estimulou a realizar o relato de caso para mostrar nossa experiência.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.921>

SÍNDROME DE MAY-THURNER EM GESTANTE CARDIOPATA: UM RELATO DE CASO

JB Barros, KG Frigotto, ICR Diogo, TPF Nascimento, TS Lichotti, FOC Souza, MN Ferreira, MGF Avila, MC Magalhães, VRGA Valvieste

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: A Síndrome de May-Thurner (SMT) envolve a compressão venosa extrínseca, podendo resultar na oclusão parcial do fluxo venoso da veia ilíaca comum esquerda e, consequentemente, em Trombose Venosa Profunda (TVP) nos membros inferiores. A gestação é um fator de risco para o agravamento da síndrome, devido à compressão do útero gravídico sobre o abdome e ao estado de hipercoagulabilidade. O tratamento convencional da TVP mostrou-se insuficiente em muitos pacientes com SMT, exigindo abordagens mais invasivas. No entanto, não há consenso na literatura sobre o diagnóstico e tratamento da SMT. O objetivo deste estudo é relatar um caso atípico de SMT com complicações trombóticas em uma gestante cardiopata, acompanhada em um hospital universitário no Rio de Janeiro. **Apresentação do caso:** Paciente de 32 anos, nuligesta, com histórico de hipotireoidismo e arritmias supraventriculares devido a prolapso de valva mitral, em uso de atenolol, e história familiar de eventos tromboembólicos. Inicialmente apresentou dor no tornozelo esquerdo, pior ao deambular, sem edema ou sinais inflamatórios, e sem história de trauma. O edema progrediu no membro em 3 dias, tendo diagnóstico de TVP extensa na emergência. Foi iniciada anticoagulação com heparina de baixo peso molecular, sendo refratária ao tratamento. A angiotomografia mostrou compressão da veia ilíaca esquerda pela artéria ilíaca direita, diagnosticando a SMT. Foi submetida a cirurgia para colocação de stent e, devido a múltiplos trombos no trajeto femoropoplíteo, optou-se por um Filtro de Veia Cava (FVC), mantido pela aderência ao endotélio. Recebeu alta com prescrição de apixabana. Após um ano, teve o diagnóstico de gravidez e foi encaminhada para pré-natal de alto risco em um hospital universitário, onde a anticoagulação foi alterada para enoxaparina, e o atenolol foi substituído por verapamil. No mesmo mês, teve episódio de taquiarritmia, sendo necessário o aumento da dose do verapamil. Com 35 semanas e 6 dias de gestação, deu entrada na maternidade em trabalho de parto. Em bom estado geral, levemente hipocorada, sem edema ou alterações nos sinais vitais. Optou-se por parto vaginal. A enoxaparina foi suspensa, iniciada ampicilina por trabalho de parto prematuro. Devido a parada na progressão do trabalho de parto, a cesariana foi realizada. Durante o procedimento houve sangramento excessivo devido à extensão da histerotomia, controlado com sutura habitual, sem instabilidade intraoperatória, e recém-nascido em bom estado geral. Após o parto os exames laboratoriais mostraram Hemoglobina (Hb) 9,5 e Hematócrito (Ht) 29,2%, que diminuíram para Hb 6,8 e Ht 21% no dia seguinte, e iniciou-se sulfato ferroso. A transfusão de sangue não foi realizada devido ao bom estado clínico da paciente. Após 48h de parto, mãe e bebê receberam alta, e a enoxaparina foi retomada por mais 45 dias. **Conclusão:** No caso relatado, a investigação e o manejo da síndrome trombótica e do quadro arritmico foram satisfatórios, e o parto ocorreu com bom desfecho para a mãe e o bebê. A SMT deve ser considerada como diagnóstico diferencial em casos de TVP, especialmente proximal, em mulheres em idade fértil, já que as complicações trombóticas podem ser graves e o tratamento convencional muitas vezes é insuficiente. Mais estudos são necessários para estabelecer um protocolo para o diagnóstico, que é frequentemente subdiagnosticada, e tratamento da doença.

PREDITORES DE RISCO TROMBÓTICO DE PACIENTES AMBULATORIAIS COM NEOPLASIAS MALIGNAS

YAV Vivas^a, EMC Medina^b, ES Abreu^b, SM Rezende^b, DD Ribeiro^a

^a Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

^b Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

Introdução: Estima-se que aproximadamente 20% dos pacientes com neoplasias malignas apresentam Tromboembolismo Venoso (TEV). Assim, identificar pacientes que precisam de trombotoprofilaxia é crucial, dado o aumento da morbimortalidade nessa população. **Objetivos:** Avaliar a incidência de TEV, fatores de risco e a capacidade de predição dos escore Khorana e PROTECHT, em uma população de pacientes ambulatoriais, com qualquer tipo de câncer sólido ou LLC, virgens de tratamento oncológico. **Método:** Estudo de coorte prospectivo em pacientes com diagnóstico recente de câncer, > 18 anos de idade, encaminhados ao serviço de Oncologia do HC-UFMG no período de julho de 2021 a agosto de 2022. Assumindo uma incidência de TEV na população de baixo risco de 0,8% e de 7,1% na de alto risco, com erro tipo I de 0,05 e poder de 80%, o tamanho mínimo da amostra foi de 147 pacientes. Foram utilizados modelos de regressão logística univariada e multivariada. As variáveis que apresentaram significância de 20% ou mais foram incluídas no modelo multivariado, que utilizou o método stepwise backward. Odds Ratios (OR) com seus Intervalos de confiança (95% IC) foram estimados. Os modelos se mostraram adequados pelo teste de Hosmer-Lemeshow e as análises foram realizadas no STATA. O tempo de segmento foi de 6 meses. **Resultados:** Incluiu-se 150 pacientes, maioria mulheres (58,0%) e idade > 60 anos (51,3%). O escore Khorana foi ≥ 3 em 7,6%, escore PROTECHT ≥ 3 em 16,4%, tumor predominantemente em mama em 26,7%, histologia carcinoma em 46,6%, estágio IV em 36,9%, câncer metastático em 33% e 6% usaram Gencitabina. Ocorreram 10 (6,7%) eventos de TEV. Khorana ≥ 3 associou-se à TEV (OR = 6,9; 95% IC 1,5–31,6; $p = 0,014$), predizendo 27,3% dos casos. O PROTECHT ≥ 3 também se associou ao TEV (OR = 9,8; 95% IC 2,5–38,3; $p = 0,001$), predizendo o evento em 25% dos casos. A análise multivariada, histórico familiar de TEV (OR = 13,0; 95% IC 1,5–109,3; $p = 0,018$), uso de Gencitabina (OR = 43,5; IC 95% 4,1–465,9; $p = 0,002$) e presença de metástases (OR = 9,3; 95% IC 1,3–67,6; $p = 0,028$) foram preditores de TEV. A presença desses 3 fatores associou-se a probabilidade de TEV de 96,40%. **Discussão:** Identificamos doença metastática ao diagnóstico como fator de risco para TEV em câncer, o que corrobora com outros estudos, embora esta variável não tenham sido incluída nos escores de Khorana e PROTECHT. Este é o primeiro relato de história familiar de trombose venosa como preditor de TEV em pacientes com câncer. A Gencitabina foi preditor de TEV no nosso estudo, sendo um dos fatores de risco no escore PROTECHT, mas não no de Khorana. A incidência de TEV nesse estudo foi semelhante à da literatura (1% a 8%), assim como a predição de TEV com Khorana ≥ 3 e PROTECHT ≥ 3 , em pacientes de alto risco. A principal limitação desse estudo refere-se a sua generabilidade, uma vez que foi conduzido em somente um

centro. **Conclusão:** O histórico familiar de TEV, o uso da Gencitabina e metástases ao diagnóstico foram preditores de trombose nesse estudo. A incidência de TEV corroborou com dados da literatura sendo mais prevalente em pacientes Khorana ≥ 3 e PROTECHT ≥ 3 .

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.923>

PREDITORES DE MORTALIDADE EM PACIENTES AMBULATORIAIS COM NEOPLASIAS MALIGNAS

YAV Vivas^a, EMC Medina^b, ES Abreu^b, SM Rezende^b, DD Ribeiro^a

^a Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFGM), Belo Horizonte, MG, Brasil

^b Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

Introdução: O TEV é a segunda causa de morte nos pacientes oncológicos, sendo ultrapassado apenas pela progressão da doença. Os critérios para a identificação dos pacientes ainda não são claros na literatura. Conhecer o risco de morte neste grupo de pacientes possibilita a realização de medidas preventivas. **Objetivos:** Avaliar a incidência de óbito, os fatores de risco relacionados a morte e a capacidade de predição dos escore Khorana e PROTECHT, em uma população de pacientes ambulatoriais com qualquer tipo de câncer sólido ou LLC, virgens de tratamento oncológico. **Método:** Estudo de coorte prospectivo em pacientes com diagnóstico recente de câncer > 18 anos de idade, encaminhados ao serviço de Oncologia do HC-UFGM no período de julho de 2021 a agosto de 2022. Foram utilizados modelos de regressão logística univariada e multivariada. As variáveis que apresentaram significância de pelo menos 20% foram incluídas no modelo multivariado, que utilizou o método stepwise backward. Odds Ratios (OR) com seus intervalos de confiança foram estimados. Os modelos se mostraram adequados pelo teste de Hosmer-Lemeshow e as análises foram realizadas no STATA. O tempo de segmento foi de 6 meses. **Resultados:** Foram incluídos 150 pacientes, maioria mulheres (58,0%) e idade > 60 anos (51,3%). O escore Khorana foi ≥ 3 em 7,6%, escore PROTECHT ≥ 3 em 16,4%, tumor predominantemente em mama em 26,7%, histologia carcinoma em 46,6%, estágio IV em 36,9%, câncer metastático em 33%. Registramos 17 óbitos (11,5 %). Foi notável que o escore PROTECHT ≥ 3 apresentou uma associação com óbitos (OR = 16,22; 95% IC: 5,14–51,13; $p < 0,001$), prevendo 45,83% dos casos. O escore de Khorana ≥ 3 (OR = 13,42; 95% IC 3,52–51,12; $p = 0,0001$), previu 54,54% dos óbitos. Ao realizar a análise multivariada, identificamos que a presença de trombose prévia (OR = 14,28; 95% IC 1,21–167,89; $p = 0,035$), o escore PROTECHT ≥ 3 (OR = 26,64; 95% IC 5,13–171,19; $p < 0,001$) e o tratamento paliativo (OR = 41,5, 95% IC 6,93–248,35; $p < 0,001$) foram fatores preditores de mortalidade. Com esses três fatores, a probabilidade de óbito atingiu um impressionante valor de 99,10%. **Discussão:** O TEV é um fator prognóstico independente de mortalidade em pacientes com câncer, apesar de ainda não se ter um modelo ideal para predição de

óbito. A sobrevida nos pacientes oncológicos é menor quando associada a presença de TEV ou sua recorrência. O achado do nosso estudo de trombose prévia, associada PROTECHT ≥ 3 e tratamento paliativo, pode ter relevância para prática clínica. Assim, considerando as limitações do estudo (unicêntrico, observacional, sujeito a vieses de seleção e informação, erro aleatório devido ao N restrito intervalos de confiança muito largos), obtivemos altas taxas de predição de óbito. **Conclusão:** Nossos dados destacam a relevância do escore PROTECHT na avaliação do risco de óbito em pacientes ambulatoriais com neoplasias malignas, especialmente quando combinado com informações sobre trombose prévia e tratamento paliativo. Além disso, observamos que o escore Khorana também tem relevância para avaliação de risco de óbitos nessa população.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.924>

PACIENTES QUE DESEJAM SUSPENDER A ANTICOAGULAÇÃO DE TEMPO INDEFINIDO: DESCRIÇÃO DE EXPERIÊNCIA DE SERVIÇO PRIVADO

ML Puls^a, AAL Puls^b

^a Hospital Nove de Julho (DASA), São Paulo, SP, Brasil

^b Clínica GastroHematológica Ararense, São Paulo, SP, Brasil

Introdução/objetivos: Vários pacientes em anticoagulação plena por tempo indefinido expressam, por motivos diversos, o desejo de cessar o tratamento. Esta pesquisa buscou avaliar o perfil desses pacientes, os motivos da solicitação e em que situações essa demanda conseguiu ser atendida. **Material e métodos:** Estudo retrospectivo, observacional e descritivo, realizado a partir da coleta de dados de prontuários eletrônicos de pacientes acompanhados em serviço privado de Hematologia do interior do Estado de São Paulo. Pacientes avaliados, quando apropriado, com os seguintes modelos para auxiliar na decisão de manter ou suspender a anticoagulação – Men and HER-DOO-2 rule; DASH Score; Vienna Score; Continu-8 Score; HAS-BLED. **Resultados:** De 2015 a 2022, recebemos 16 pacientes em anticoagulação plena por tempo indefinido (indicado por nosso serviço ou por profissionais externos) que, em consulta, vocalizaram o desejo de cessar o tratamento. Todos os pacientes faziam acompanhamento conjunto com, pelo menos, outro especialista além do hematologista. Mediana de idade de 55 anos (extremos de 22 a 76), sendo apenas um do gênero masculino. 14/16 (87,5%) faziam uso de varfarina com acompanhamento de INR, média de uso de 4 anos (extremos de 1 a 8 anos), e 2/16 (12,5%) faziam uso de rivaroxabana com tempo de uso de 1 e 2 anos. As indicações no grupo de varfarina foram – fibrilação atrial permanente valvar ou outra arritmia de alto risco trombótico (7/14 – 50%), síndrome do artícorpo antifosfolípide com trombose de repetição (2/14 – 14%), trombose venosa profunda de repetição (3/14 – 21%), trombose de repetição relacionada a terapia renal substitutiva (1/14 – 7%) e síndrome de Budd-Chiari (1/14 – 7%). Um dos pacientes em uso do inibidor direto de Xa iniciou terapêutica após trombose venosa central e

o outro por tromboembolismo pulmonar não-provocado, de alto risco, com estadia em unidade de terapia intensiva. Dentre os motivos alegados para o desejo da suspensão estavam – necessidade de exames regulares (14/16 – 87.5%), necessidade de consultas frequentes (6/16 – 37.5%), dificuldade de administração do medicamento (2/16 – 12.5%) e custo (1/16 – 6.25%). A anticoagulação pode ser suspensa, até o momento, em apenas um caso, com anuência de cardiologista e vascular assistente – paciente compunha idosa frágil com fibrilação atrial permanente e 4 pontos no score HAS-BLED. **Discussão:** Na população deste estudo, pacientes que desejaram cessar a anticoagulação de tempo indefinido eram compostos majoritariamente por pacientes adultas, acompanhados por múltiplos especialistas e em uso de varfarina. O principal motivo alegado foi a necessidade de exames séricos e consultas regulares. Não houve desejo de suspender o medicamento por efeito adverso (seja intolerância gástrica ou até hemorragia) e apenas um paciente apontou o custo como uma questão relevante. Na maioria dos casos, o benefício de manter o tratamento foi julgado como superior ao de suspendê-lo. O baixo número de pacientes incluídos neste estudo retrospectivo utilizando dados de vida real é um fator limitante. **Conclusão:** Em geral, pacientes que fazem uso de anticoagulação plena e mantêm seguimento regular não apresentam desejo de cessar a terapêutica por efeitos adversos inerentes aos medicamentos. A necessidade de adesão e acompanhamento contínuo é vista como o principal fator do desejo de cessar o tratamento.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.925>

PRIMARY ANTITHROMBOTIC PROPHYLAXIS IN OUTPATIENTS WITH SOLID TUMORS

CEDR Castro, TF Dios

Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brazil

Introduction: Patients with cancer have an increased risk of Venous Thromboembolic Events (VTE), since cancer tissue and anticancer agents have thrombogenic effects, associated with hypercoagulability and vascular damage. Patients with cancer have 1.6% incidence of VTE in two years, complication associated with decreased survival. Due to that, some select ambulatory cancer patients benefit from primary thromboprophylaxis. **Objective:** This review's objective is to inform the health professionals about the prophylaxis of thromboembolism in ambulatory patients with solid tumors. **Methods:** Literature review. The databases used were PubMed, SciELO and Google Scholar. The terms used in the search were: "venous thromboembolism", "solid tumor", "prophylaxis". **Results:** Primary thromboprophylaxis is recommended in hospitalized patients with cancer. In the case of ambulatory patients, the benefit of routine prophylaxis is unclear and depends highly on the clinical scenario, due to the risk involving anticoagulants. These drugs are associated with bleeding complications with the incidence of 0.7%–14%. Therefore, patients with cancer have increased bleeding risk and the anticoagulation may increase this possibility. The selection of these patients can be made with the stratification of the risk of VTE. In ambulatory care, risk assessment can be conducted based on a validated risk assessment tool, Khorana

score, which has been available for over a decade, and includes assessment of the site of cancer, hematologic parameters and body mass index. Advanced age, prior VTE and family history of VTE are also associated with an increased risk. With this classification, patients with cancer and an intermediate-to-high-risk of VTE have a recommendation of thromboprophylaxis. Direct Oral Anticoagulants (DOACs) are now the first choice for thromboprophylaxis, while Low Molecular Weight Heparin (LMWH) can be considered as an alternative for patients with drug interactions involving DOACs or with primary gastroesophageal cancer. **Conclusion:** The role of anticoagulation for primary prevention of VTE in outpatients has been elucidated by new evidence from randomized trials. Emerging studies continue to optimize risk prediction approaches and may improve the identification of outpatients that may benefit from thromboprophylaxis. Patient education on cancer-associated thrombosis and its warning signs and symptoms is fundamental.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.926>

ESTUDO COMPARATIVO DE RESULTADOS DE TEMPO DE PROTROMBINA AVALIADOS POR DUAS CURVAS DE CALIBRAÇÃO

F Santoro^{a,b}, C Borella^b, L Cicarelli^c, I Catin^b

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

^b Siemens Healthineers DX LAM, São Paulo, SP, Brasil

^c Hospital Universitário da Universidade de São Paulo (HU-USP), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: O Tempo de Protrombina (TP) é utilizado para monitoramento de pacientes em uso de VKA. O ensaio pode ser analisado através de 2 curvas de calibração: por atividade ou por INR. O monitoramento de VKA deve ser feito pela calibração do INR. Na América Latina, a curva destinada ao INR não costuma ser rotineira. **Objetivo:** Avaliar a concordância dos valores obtidos pelas 2 curvas. Assim, a comparabilidade entre as curvas permitirá inferir o impacto da liberação do parâmetro INR em uma curva não dedicada para esse fim, e também do uso de INR para pacientes que não estão em terapia com VKA. **Materiais e métodos:** 138 amostras foram fornecidas pelo HU-USP. O equipamento utilizado foi o Sysmex® CS-2500 e os reagentes do TP foram Thromborel® S (THS) e Dade® Innovin® (INN). A análise dos resultados foi realizada a partir de gráficos do Microsoft Excel e do EP Evaluator. **Resultados:** A comparação entre as metodologias de obtenção do valor de INR mantendo o mesmo reagente demonstrou ótima correlação (THS $R^2=0,999$; INN $R^2=0,997$). Essa boa correlação também se manteve para valores de atividade (THS $R^2=0,9933$, INN $R^2=0,9962$). Quando manteve-se a mesma metodologia de obtenção dos valores de INR, mas comparando os 2 reagentes, a correlação foi mais fraca. INR calculado $R^2=0,9893$. INR calibrado $R^2=0,9883$. Atividade calculada $R^2=0,9204$. Atividade calibrada $R^2=0,9222$. **Discussão:** Os valores de INR1 quase não sofrem alteração, independente de como o valor de INR é obtido. Quando os valores de INR estão acima de 2, há maior variabilidade entre eles, mas ainda sem diferença clínica. Mantendo-se o tipo de cálculo

de INR e mudando-se o reagente, a correlação não se apresenta forte. Observa-se que a maioria dos pontos com INR normal 1,0 está dentro do TEa, mas que, conforme o valor de INR aumenta, os valores dispersam mais da linha de regressão. A situação se repete com INR calibrado e os 2 reagentes. Quando a correlação de atividade é estabelecida é possível inferir que a utilização de um métodos de obtenção não apresenta interferência clínica. Tanto para o valor de atividade obtido através de cálculo quanto calibração, os valores das amostras ultrapassaram o TEa. Essa observação pode interferir na clínica do paciente, já que os resultados não podem ser relacionáveis em sua totalidade, em especial para valores mais altos de atividade. **Conclusão:** Comparando-se as duas calibrações do mesmo reagente, nas amostras avaliadas as variações de valores foram irrelevantes. Quando analisa-se entre os 2 reagentes, há diferenças importantes para INR entre as calibrações. Em INR próximos a 1, a variação é mínima; porém a diferença cresce proporcionalmente aos valores de INR, logo os reagentes não são intercambiáveis. Isso endossa a literatura de que a terapia de VKA deve ser avaliada por TP com calibração INR. Para atividade, os dados mostram que para o mesmo reagente, com os valores ou calculados ou calibrados, a alteração é mínima em se tratando de amostras de valores normais. É possível inferir que os resultados são intercambiáveis para todos os valores de atividade.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.927>

MANEJO DE PACIENTE PORTADOR DE TELANGECTASIA HEREDITÁRIAS HEMORRÁGICA E MÚLTIPLAS TROMBOSES – RELATO DE CASO

LOVD Reis, F Malagutti, MEP Antonioli,
FGL Nunes, GG Rodrigues, JS Almeida,
DBA Zahr, ACKVD Nascimento

*Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São
Paulo (ISCMSp), São Paulo, SP, Brasil*

Introdução: A Telangectasia Hereditária Hemorrágica (THH) é caracterizada por sangramentos mucocutâneos principalmente, acarretando anemia ferropriva sintomática de difícil controle e consequente insuficiência cardíaca em alguns casos. O uso de medicações antitrombóticas agrava este quadro, o que dificulta sua manutenção. O relato de caso chama a atenção para situação desafiadora de manejo do risco de sangramento em paciente com elevado risco trombótico em uso de medicação que eleva este potencial. **Relato de caso:** S. S. N., 49 anos, masculino, veio para nosso ambulatório para controle de anticoagulação pelo antecedente de oclusão aguda de artéria femoral aos 45 anos com necessidade de amputação transfemural e trombose de veias porta e mesentérica aos 47 anos. Não foi identificada causa ou trombofilia para estes eventos. No acompanhamento houve intensificação de anemia ferropriva e necessidade de suporte transfusional frequente (2 ao mês em média). Na avaliação mais pormenorizada foram identificadas teleangectasias em mucosas orais e nasal, angiectasias cecal e gástrica, histórico pessoal de epistaxe desde a infância e mãe e irmão em investigação de sangramentos. O uso de AAS foi interrompido de forma definitiva e o de varfarina,

temporariamente. Foram iniciadas medidas de controle local das hemorragias com compressão, cauterização e crioterapia, uso de antifibrinolítico local e sistêmico de forma eventual, além da introdução de talidomida 100 mg ao dia, em setembro de 2022 e mantida até o momento. O paciente evoluiu com diminuição da necessidade transfusional e melhor controles da taxa de hemoglobina. Não houve novo evento tromboembólico e foi possível reintroduzir a varfarina em janeiro de 2023 sem ter havido piora das manifestações hemorrágicas ou da anemia. **Discussão:** A THH, ou Síndrome de Osler-Weber-Rendu, é doença autossômica dominante com prevalência aproximada de 1:5000 casos, caracterizada por máformação de vasos. Está relacionada a presença de mutações em ENG, ACVRL1 e MADH4, que resultam em concentrações plasmáticas anormais de Fator Transformador de Crescimento Beta (TGF- β) e do Fator de Crescimento Vascular Endotelial (VEGF). O diagnóstico clínico é baseado no critério de Curação, sendo necessários pelo menos 3 dos 4 para o diagnóstico definitivo. São eles: parente de primeiro grau acometido, epistaxe espontânea ou recorrente, teleangectasias em locais característicos ou fístulas arteriovenosas em trato gastrointestinal. Além de sangramentos, anemia ferropriva é uma manifestação constante e que pode ser grave. A terapia anticoagulante tem como efeito colateral principal a ocorrência ou intensificação de sangramentos. As medicações antiangiogênicas recomendadas atualmente em THH, como talidomida, lenalidomida e bevacizumabe aumentam o risco trombótico. **Conclusão:** A combinação de anticoagulação e THH impõe um dilema terapêutico e novas orientações devem ser estudadas para estes pacientes.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.928>

PURPÚRA TROMBOCITOPÊNICA TROMBÓTICA RECIDIVADA E REFRATÁRIA: UM RELATO DE CASO

FRC Silva ^{a,b}, HP Filik ^{a,b}, LZ Munhoz ^{a,b},
MSR Oliveira ^{a,b}, ER Passos ^a, IO Corrêa ^{a,b},
DB Lamaison ^b, JB Gazabon ^{a,b}, TE Vanelli ^b,
LM Fogliatto ^{a,b}

^a Universidade Federal de Ciências da Saúde de
Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil

^b Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto
Alegre, RS, Brasil

Introdução: A Purpura Trombocitopênica Trombótica (PTT) é um tipo de Microangiopatia Trombótica caracterizada por oclusão microvascular generalizada. O mecanismo fisiopatológico principal envolvido é a redução da atividade da enzima ADAMTS13. O quadro clínico típico esperado é de um paciente com a pêntade: Trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática, febre, disfunção neurológica e renal. **Objetivo:** Relatar o caso de uma paciente com PTT refratária às terapias padrões atualmente disponíveis e com recidiva da doença. **Relato do caso:** A. Z. S., 41 anos, moradora da cidade de Porto Alegre – RS. Previamente hipertensa e sem outras comorbidades associadas. Nega tabagismo. Interna em janeiro de 2019 na Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre por quadro de turvação visual, Lesão Renal

Aguda e Plaquetopenia severa (< 5000 plaquetas). Exame para hemólise positivos: Haptoglobina 2 mg/dL, presença de hemácias fragmentadas, LDH 1402 U/L e Coombs direto negativo. Marcadores reumatológicos negativos. Durante investigação, identificada causa de turvação visual como descolamento seroso de retina bilateral por coriorretinopatia hipertensiva relacionada à hemólise. Portanto, paciente com quadro pouco característico para PTT apesar de PLASMIC score de 6 pontos. Solicitada dosagem de ADAMTS 13, porém com previsão de liberação do resultado em 14 dias. Realizada corticoterapia com Prednisona inicialmente (1 mg/Kg/dia) e, após, Dexametasona (40 mg/dia), com melhora clínica e laboratorial. Dentro de duas semanas, resultado do ADAMTS 13 liberado pelo laboratório com baixa atividade, confirmando o diagnóstico de PTT. Recebe alta hospitalar para seguimento ambulatorial. Em Setembro de 2022, apresenta novo episódio de sangramentos e plaquetopenia (Plaquetas 3000). Interna em UTI por hemólise franca: Hb: 6,7 mg/dL, Haptoglobina 1 mg/dL, BT 5,6 mg/dL (BD: 2 mg/dL), LDH 2068 U/L e Coombs direto negativo. ADAMTS 13 < 0,4%. Realizada plasmaférese (10 sessões) + Pulsoterapia com Metilprednisolona, porém sem resposta satisfatória. Optado então por Ciclosporina em dose terapêutica, porém ainda sem resposta, com persistência de esquizócitos em sangue periférico e ascensão de LDH. Iniciado tratamento com Rituximabe (375 mg/m²), tendo apresentado melhora da hemólise inicialmente, porém mantendo plaquetopenia após o C1 (60.000). Realizados 5 ciclos de Rituximabe, com resposta completa após o término do tratamento, recuperando contagem de plaquetas (212.000) e ADAMTS 13 44%. Segue acompanhamento ambulatorial. **Discussão:** O uso de plasmaférese tornou-se a terapia padrão para a PTT, reduzindo as taxas de mortalidade de 90% para 10%–30%. Porém, alguns pacientes podem se apresentar com casos refratários e recidivas, que pioram o prognóstico e podem necessitar de terapias adicionais, como no caso da paciente em questão, que respondeu apenas após o uso de Rituximabe. Além disso, evidencia-se a forma mais agressiva da doença em um caso de recaída e aponta para a importância do acompanhamento a longo prazo dos níveis de ADAMTS 13 como preditor de novas recaídas e pior prognóstico para o paciente. **Conclusão:** Este relato exemplifica como doenças raras muitas vezes demandam tratamentos alternativos e como o acesso às essas terapias não padronizadas como primeira linha em serviços públicos pode dificultar e retardar o manejo da enfermidade e um melhor prognóstico para o paciente.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.929>

MUTATIONAL STATUS OF ONCOGENE KRAS AND RISK OF VENOUS THROMBOSIS IN PATIENTS WITH METASTATIC COLORECTAL CANCER

EC Malafaia^a, P Doria^a, L Teixeira^a, G Pita^b, Y Zollinger^b, P Almeida^a

^a Clínica AMO, DASA, Salvador, BA, Brazil

^b AMO Centro de Estudos, DASA, Salvador, BA, Brazil

Background: Venous Thromboembolism (VTE) is a common cause of death and complications in patients with cancer. Choice of anticoagulant is challenging because of high risk of bleeding and recurrent VTE. Some tumor oncogenes, such as KRAS, a GTPase signaling protein that regulates proliferation, differentiation and cell survival can modulate the expression of genes at the core of hemostasis control. Clinically, KRAS mutation status is a validated predictive biomarker that is currently used to determine those mCRC (metastatic colorectal cancer) patients likely not to benefit from anti-EGFR therapy. A retrospective cohort study with 172 patients with mCRC has suggested that KRAS mutation (codons 12/13) could increase the risk of VTE. **Aim:** To analyze the risk VTE of patients with mCRC based on KRAS status. **Methods:** Records of 111 patients with metastatic or unresectable locally advanced colorectal cancer, attended at Clínica AMO (Salvador, Brazil) between January 2015 and January 2020, tested for mutational status of KRAS were reviewed. Seven mutations within codons 12 e 13 of KRAS detected by PCR (Idylla technique) or were considered for this study. Non-metastatic cases, those with insufficient clinical data, VTE provoked by catheter use and superficial vein thrombosis were excluded. This study was approved by an institutional Ethics Committee. Odds Ratios and 95% Confidence Intervals were obtained from the regression coefficients. A value of $p < 0.05$ was statistically significant. **Results and discussion:** One-hundred eleven patients were selected; the median age was 64 (22–79) and 44.1% were male. Sixty-three patients (56.7%) had a KRAS activating mutation and 48 (43.2%) were found to be KRAS wild-type (Fig. 1), the incidence being comparable to the literature (approximately 30%–50%) (6). Twenty-three (20.7%) patients suffered at least 1 episode of VTE, 5 (4.5%) Pulmonary Embolism (PE), 15 (13.5%) low-extremity Deep-Vein Thrombosis (DVT) and 3 (2.7%) presented both PE and DVT. All six patients with thrombosis in catheter had PE or DVT and there was no need to be excluded. KRAS mutated status was not associated with an elevated risk of thrombosis (15.8% vs. 27%, OR = 0.50, 95% CI 0.20–1.28) as well for the outcome of PE, DVT and both PE and DVT (Table 1). Although Ades, et al. (2015) found mutated KRAS as risk factor for VTE and remained significant despite adjustment for Khorana score and bevacizumab treatment, data are insufficient and conflicting. A Cohort with 194 patients, 41 patients (21.1%) who experienced VTE, ECOG ≥ 2 was the only independent predictor. Moreover, an abstract of 184 patients with mCRC shown limited evidence that mCRC patients harboring KRAS mutations may be at greater risk for VTE. In Table 2, we described VTE patient's characteristics according to oncogenic status. More than a half were metastatic and all patients had performance status ECOG 0–1 at diagnosis. Personal characteristics and treatment may interfere in VTE outcome and may be considered in further investigations to analyze if KRAS has impact on patient care and associated morbidity. **Conclusion:** In our study, biomarker KRAS have not been associated with an increased risk of VTE in advanced stage CRC patients and there is no evidence to select patients to whom VTE thromboprophylaxis should be offered.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.930>

CUSTO EFETIVIDADE DO USO DE RIVAROXABANA NA PROFILAXIA DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO NOS PACIENTES INTERNADOS

L Brait^a, AJ Silva^a, RBO Lima^a, AS Ferreira^a, EB Amaral^a, LTADG Oliveira^a, NS Campos^b

^a Hospital Municipal Dr. Moyses Deutsch (M'Boi Mirim), São Paulo, SP, Brasil

^b Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: Tromboembolismo Venoso (TEV) apresenta importante prevalência em pacientes internados, e é responsável por expressiva morbidade. É sabido que, cerca de um terço dos pacientes possuem risco de desenvolver Trombose Venosa Profunda (TVP) durante a internação. Uma revisão sistemática que avaliou modelos de estratificação de risco para prever TEV em pacientes internados, evidenciou que tais ferramentas em geral possuem baixa acurácia. Tal fato foi atribuído, além da heterogeneidade dos desenhos e das populações dos estudos, ao não uso, uso restrito e/ou não relatado de tromboprofilaxias. Os DOACs (Direct Oral Anticoagulants) estão entre os anticoagulantes mais utilizados nos últimos anos, devido a administração oral, e, a não necessidade de monitorização. Tendo sido aplicados também na profilaxia de TEV. **Metodologia:** Neste estudo, retrospectivo, comparamos os custos da enoxaparina (HBPM) 40 mg subcutâneo em relação a rivaroxabana (DOAC) 10 mg oral, para profilaxia de TEV em pacientes internados no Hospital Municipal Dr Moyses Deutsch com clearance de creatinina maior ou igual a 30 mL/min, pelo CKD-EPI, no período 01/01/2022 até 06/11/2022, com idade maior ou igual a 16 anos. Sendo excluído pacientes pediátricos, gestantes e alérgicos a rivaroxabana ou a compostos do medicamento. **Resultados:** Totalizaram-se 4190 pacientes internados em leito de enfermagem e UTI clínica-cirúrgica, bem como, pronto socorro, que necessitaram de profilaxia de TEV. Os pacientes que usaram DOAC e HBPM foram 12,88% (540 pacientes) e o 87,11% (3.650 pacientes), respectivamente. Do mês de janeiro a maio, a profilaxia de TEV era exclusivamente por HBPM, totalizado por 2.069 pacientes. A partir de junho foi realizado a introdução do protocolo rivaroxabana, de forma que, de junho a dezembro o grupo com HBPM contabilizava 1.581 pacientes e o grupo com DOACs 540 pacientes. O valor unitário e total mensal médio gasto na profilaxia de TEV no período de janeiro a maio/22 foi de R\$ 123,61 e R\$ 51.112,66; respectivamente, composto por exclusivo uso de HBPM. A partir de junho, tendo o grupo com pacientes em uso de DOAC, valor unitário e total mensal médio reduziram para R\$ 82,13 e R\$ 30.431,65; respectivamente. **Discussão:** Os estudos destes indicadores mostram que a mudança de padrão de prescrição com a introdução da rivaroxabana como opção terapêutica para profilaxia de TEV, acarretou impacto significativo de redução de gastos. Além de mais econômica, a rivaroxabana proporciona aos pacientes maior comodidade, pela sua administração oral. As UTIs, foram os setores de maior dificuldade na padronização de uso de DOAC para profilaxia de TEV, de forma que, não foi possível observar administração apreciável quanto ao uso de DOAC neste setor, o que impactou

diretamente nos custos mensais unitários e totais. **Conclusão:** O uso de DOACs quando comparado a HBPM proporciona relevante impacto na redução de custos mensais dos pacientes internados que necessitam de profilaxia de TEV.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.931>

UNPROVOKED DEEP VEIN THROMBOSIS PATIENTS WITH HIGH LP (A) LEVELS HAVE HIGHER PREVALENCE OF ABNORMAL D-DIMER AND FASTER PRODUCTION OF THROMBIN

SAL Montalvão^a, GSS Gois^b, H Aguiari^a, BM Martinelli^a, L Arzenares^b, LQ Silva^a, SC Huber^a, MCGL Fernandes^a, PS Elidio^a, JM Annichino-Bizzacchi^a

^a Laboratório de Hemostasia do Hemocentro da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil

^b Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil

Background: High levels of Lipoprotein (a) (Lp(a)) have been associated with atherosclerotic cardiovascular disease and Deep Venous Thrombosis (DVT). Although, there is many studies demonstrating consistent data between the direct dose-dependent risk of Lp(a) and cardiovascular disease, no solid conclusion has been achieved regarding their contribution to the risk of developing the first and recurrent venous thrombosis. The aim of this study was to evaluate the extent to which high level of Lp(a) is associated with hypercoagulability and/or hypofibrinolysis in patients with spontaneous DVT. **Method:** Between January 2017 to January 2020, 152 unprovoked DVT patients were enrolled. With Lp(a) ≥ 75 nmol/L as cut-off point, patients were divided into high Lp(a) group and low Lp(a) group. Blood biochemistry tests and clinical profile of patients were considered. In order to achieve the goal, Lp (a) and its association with D-dimer, PAI-1, Thrombin/Plasmin generation, and clinical outcomes of unprovoked DVT patients were assessed. **Results:** In a total of 152 patients 41 (27%) showed high Lp(a) levels. The results point out a significant difference of D-dimer among groups, with higher prevalence of abnormal D-dimer (> 500 ng/mL) in patients with high Lp(a) ($p < 0.05$). For thrombin generation, Lag Time (LT) and Maximum Absorbance (MA) parameters showed a significant difference among groups ($p < 0.05$). Correlation analysis suggested an association between Lp(a) with D-dimer ($r = 0.167$, $p < 0.05$), and Lp(a) with LT-Thrombin Generation ($r = 0.192$, $p < 0.05$). Multivariate logistic regression showed that higher Lp(a) level was independently associated with D-dimer, LT and MA of Thrombin Generation. No significant difference or association was found regarding PAI-1, Plasmin Generation and Lp (a). **Conclusion:** This was the first study to evaluate the association of Lp (a) with D-dimer, PAI-1 and Thrombin/Plasmin generation in unprovoked DVT patients. These patients without any hereditary or acquired thrombophilia, showed higher prevalence of abnormal D-

dimer levels and faster production of Thrombin after two years of clinical event. No association was found among Lp (a) and PAI-1 or plasmin generation. These results suggest that hypercoagulability may be implicated in the association among Lp (a) and unprovoked DVT patients, but not hypofibrinolysis.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.932>

TRANSPLANTES DE MEDULA ÓSSEA E TERAPIA CELULAR

TRANSPLANTES DE MEDULA ÓSSEA E TERAPIA CELULAR

TRANSPLANTE E SUAS MULTIFACETAS: RELATO DE EXPERIÊNCIA DAS RESIDENTES EM UMA UNIDADE ESPECIALIZADA

LC Souza, VT Pereira, AR Netto

Instituto Estadual de Hematologia Arthur de
Siqueira Cavalcanti (HEMORIO), Rio de Janeiro, RJ,
Brasil

Introdução: Para além do que se pensa, o Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas (TCTH) é um procedimento complexo e que requer uma atuação multiprofissional. O transplante de célula-tronco hematopoiética é utilizado como forma de tratamento para doenças malignas e consiste na infusão intravenosa destas células com a finalidade de reconstituir a função medular e imune de pacientes no tratamento de doenças hematológicas, oncológicas, hereditárias e imunológicas. Esse processo é dividido em cinco etapas, sendo elas: preparação pré-transplante, regime de condicionamento, coleta das CTH, infusão, período da pega. Visto que, todas essas etapas foram acompanhadas pelas residentes. Para além disso, as complicações agudas do TCTH podem se manifestar em até cem dias, sendo, sobretudo, importante o conhecimento do enfermeiro sobre as possíveis complicações para prevenção e detecção precoce. Sendo as principais complicações: infecções, Doença Venoso-Oclusiva (VOD), Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro (DECH), mucosite, náuseas, vômitos, diarreia, alterações hematológicas e complicações pulmonares. Portanto, por ser uma unidade de internação e de caráter ambulatorial pode-se acompanhar os casos de retorno de pacientes por conta das consultas de rotina e complicações pós-transplantes. **Objetivo:** O estudo objetivou-se em descrever a vivência das Residentes de enfermagem em uma unidade especializada em Transplantes. **Metodologia:** Trata-se de um relato de experiência das residentes, que atuaram na unidade de internação para TCTH, durante o mês de Setembro de 2022, no período do dia 01/09/2022 ao 30/09/2022, em um Instituto Nacional de referência oncológica no Rio de Janeiro, além de revisão bibliográfica sobre a temática. **Resultados:** Durante o período que estivemos na unidade especializada, conseguimos acompanhar os diversos desdobramentos de um TCTH. Inicialmente fomos inseridas na equipe de enfermagem, sendo acompanhadas pelos enfermeiros do setor. Desenvolvemos atividades no ambulatório, na manutenção dos cateteres e coleta de sangue. Atuamos também, no preparo de medicações, na assistência à

beira leito, na coleta de células sanguíneas e no momento da infusão das mesmas, ou seja, todo processo que engloba as fases do TCTH. **Conclusão:** Contudo, a vivência na unidade especializada nos permitiu ainda como residentes do primeiro ano, refletir sobre o quanto esse processo de TCTH é complexo e dinâmico, que por sua vez, tem uma terapêutica medicamentosa acentuada, em função da toxicidade e dos eventos adversos. Sendo imprescindível, a atuação de profissionais de enfermagem com conhecimentos científicos e capacitados para realizar estes métodos, possibilitando a melhorado indivíduo.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.933>

UTILIZATION OF STORED PERIPHERAL BLOOD STEM CELLS TO SUPPORT SECOND HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

AR Belisário, LS Moreira, LA Costa,
PRMP Pederzoli, MC Martins, RK Andrade,
KL Prata

Centro de Tecidos Biológicos de Minas Gerais –
Fundação Hemominas, Lagoa Santa, MG, Brazil

Aim: Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) is used to treat or cure a wide spectrum of conditions. Cryopreservation maintains the therapeutic properties of Peripheral Blood Stem Cells (PBSC), allowing clinical, regulatory, and logistical procedures needed for successful HSCT. Complications of mobilizing and collecting additional PBSC following recovery from the myeloablative HSCT have led centers to adopt the practice of collection and storage of enough PBSC for two HSCTs. However, the collection, cryopreservation, and storage of extra PBSC than that needed for a single HSCT have logistical, infrastructure, and cost issues. Here, we evaluated the collection, storage, and utilization practices of PBSC for two or more HSCTs. **Methods:** This cross-sectional study included patients referred for HSCT at eight transplant centers. Cryopreservation, storage, and other laboratory procedures were conducted at Cetebio/Fundação Hemominas between 2013 and 2022. Frozen cells were stored in the vapor phase of nitrogen. The records were reviewed to obtain information regarding the patients and frozen cell therapy products. **Results:** Cetebio released frozen PBSC for 1,311 transplantations between 2013 and 2022. Two hundred fifty patients had 321 bags with residual PBSC in storage after their first HSCT (234 autologous and 16 allogeneic HSCT). Patients had a mean age of 49.6 ± 3.4 years, and most were male (162; 64.8%). Most (200; 80%) had Multiple Myeloma (MM), followed by leukemia (18; 7.2%), Germ Cell Tumor (GCT, 14; 5.6%), and other diagnoses (18; 7.2%). Cells from 66 (26.4%), 163 (65.2%), and 21 (8.4%) patients were frozen 2 years or less ago, 2.1 to 7 years ago, and more than 7 years ago, respectively. Thirty-three bags from 24 (9.6%) patients were released for a second HSCT within a median of 2.2 years after the cryopreservation. The mean age of patients at the time of the second HSCT (23 autologous and one allogeneic transplantation) was 51.6 ± 14.4 years, ranging from 18 to 69 years. Most were male (15;

62.5%) and had MM (15; 62.5%) followed by GCT (5; 20.8%), leukemia (3; 12.5%), and myelodysplastic syndrome (1; 4.2%). The remaining 288 frozen bags continue stored at our facility and represent about a third of our tank storage capacity. The human, infrastructure, and economic resources required to cryopreserve and store unused PBSC are equivalent to the resources needed to attend nearly 144 extra patients. **Discussion:** The frequency of second transplantation was similar to previously published studies (9% to 19%). This study is limited by its retrospective design and the relatively short-term follow-up. Some frozen PBSCs will probably be released for a second HSCT in the future. Nevertheless, in public healthcare systems, resources should be used based on equity and effectiveness. Since most patients probably never undergo a second HSCT, our institution changed its practices regarding PBSC collection, cryopreservation, and storage to support the second HSCT. Currently, it is allowed only for diseases that benefit from tandem infusions. **Conclusions:** this study showed a low utilization of stored PBSC to support the second HSCT. The results suggest a review of practices regarding cryopreservation PBSCs for a second HSCT, especially in public healthcare system settings and places where novel agents and new therapeutic approaches for treatment of MM are available.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.934>

EFFECT OF BONE MARROW HEMATOPOIETIC PROGENITOR CELLS CRYOPRESERVATION ON TRANSPLANTATION OUTCOMES

AR Belisário, LS Moreira, LA Costa, MC Martins, RK Andrade, PRMP Pederzoli, KL Prata

*Centro de Tecidos Biológicos de Minas Gerais –
Fundação Hemominas, Lagoa Santa, MG, Brazil*

Introduction: Knowledge of cryopreservation of Hematopoietic Progenitor Cells (HPC) collected by Bone Marrow aspiration (HPC,BM) is limited. **Aim:** To describe the experience of a Cell Processing Center with HPC,BM cryopreservation for therapeutic use, and to compare the BMT outcomes with non-cryopreserved historical controls. **Methods:** This is a nested case-control study. The casuistry consisted of 16 HPC,BM units cryopreserved between 2020 and 2022. The HPC,BM units were Red Blood Cells (RBC) depleted using Hydroxyethyl Starch (HES) 450/0.7, followed by centrifugation for volume reduction. The units were frozen in a mechanical freezer at -80°C after adding the cryopreservation solution (5% HES/ 5% DMSO) and stored in the LN₂ vapor phase. Data from patients whose HPC,BM unit was RBC depleted and freshly infused were used as historical controls. The control for one case of cryopreserved HPC,BM for autologous transplantation was one cryopreserved HPC,PB. Controls were matched to cases by diagnosis. **Results:** The mean age of cases was 29.4 ± 11.1 years. Nine (56.3%) patients were female. One (6.3%) unit was cryopreserved for autologous use and fifteen (93.8%) for unrelated allogeneic BMT. One (6.3%) patient had neuroblastoma, one (6.3%) SCID, one (6.3%) CML, three (18.8%) AML, one (6.3%) Griscelli syndrome, two (12.5%) Wiskott-Aldrich

syndrome and four (25%) ALL. Twelve (75%) units were released for therapeutic use, of which ten (83.3%) already have grafting data available. The mean time to neutrophil and platelet engraftment was 16.8 and 18.4 days, respectively. One (11.1%) patient had graft failure. There was no difference in time to neutrophil and platelet engraftment between cases and controls. Related to adverse effects during infusion, the frequency of nausea and hemoglobinuria was higher in controls (40% vs. 14.3%, respectively), while the frequency of hypertension was higher in cases (20% vs. 57.1%, respectively), although not significant. The occurrence of fever was significantly higher in controls when compared to cases (60% vs. 0%, $p = 0.045$). Although not significant, pseudomembranous colitis (0% vs. 25%, respectively) was more frequent in cases, while mucositis (50% vs. 12.5%, respectively) was more frequent in controls. Acute GVHD was not observed in cases and controls during the observational period. Cox regression analysis adjusted for age, sex, transplant center, and infused CD34+ cell dose showed no significant difference in the occurrence of death or grafting failure between cases and controls. **Discussion:** The higher frequency of fever in the controls can be explained by the fresh infusion of the product collected in an open system with frequently observed contamination. Cryopreservation allows clinical, regulatory, and logistical procedures, including cell therapy product quality control testing. Therefore, cryopreservation permits the identification and sensitivity of the microorganism in case of a positive test and the knowledge of results by the transplant staff. There was no difference in the other transplant outcomes when cases were compared with controls. However, the low number of individuals may have resulted in a lack of statistical power to detect associations, especially for variables with missing observations. **Conclusion:** This study indicates that HPC,BM cryopreservation was not associated with an increased occurrence of adverse effects during infusion, BMT complications, and graft failure or death.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.935>

FLUXO DO TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA EM PACIENTES COM DOENÇA FALCIFORME E APRESENTAÇÃO DE CASOS: RELATO DE EXPERIÊNCIA

ND Silva, AOR Sacramento, AP Sousa, ALR Santoro, AK Vieira

Fundação Hemominas (HEMOMINAS), Juiz de Fora, MG, Brasil

Objetivos: Relatar a experiência sobre a organização e realização de palestras sobre o fluxo do processo de Transplante de Medula Óssea (TMO) alogênico em pacientes com doença falciforme da Fundação Hemominas (FH), e compreender os desafios enfrentados pela equipe. **Materiais e métodos:** O convite para as palestras foi realizado para os profissionais de todas as unidades da FH através do e-mail institucional e grupos de WhatsApp. Foi utilizado um formulário do Google Forms para inscrição dos interessados com informações sobre suas unidades, setores, função e telefone de contato. As

palestras foram realizadas por duas médicas hematologistas da Hemominas que atuam também no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, onde o procedimento de transplante alogênico aparentado é realizado. A atividade aconteceu no auditório do Hemocentro de Belo Horizonte (HBH) com transmissão online por meio da plataforma Google Meet com duração de duas horas. **Resultados:** 41 profissionais se inscreveram através do formulário enviado, embora aqueles que não fizeram inscrição antecipadamente também tenham assistido às palestras. Durante a transmissão online foram registrados 25 acessos simultâneos e 19 profissionais participaram de forma presencial, totalizando 44 participantes, de 10 unidades da FH. **Discussão:** A proposta de realização de palestras sobre este tema foi feita a partir das dúvidas e inseguranças observadas no cotidiano da equipe que presta assistência ao paciente com doença falciforme. Foi observado grande interesse pelo tema do TMO, o qual contemplou profissionais de diferentes áreas de atuação, como: Assistentes Sociais, Psicólogas, Auxiliares Administrativos, Farmacêuticos, Enfermeiros, Ouvidora, Médicos, Residentes, Pedagogo, Gerente Técnico, Biólogos, Bioquímicos, Técnicos de Enfermagem e Fisioterapeutas. Alguns casos dos pacientes do HBH que passaram pelo procedimento foram abordados, e o relato de um paciente submetido ao transplante recentemente e cuja experiência é considerada exitosa foi apresentado por meio de um vídeo. As perguntas que surgiram foram relacionadas aos casos de rejeição do transplante, outra sobre a desistência de um paciente na fase final do processo, dúvidas sobre os critérios de compatibilidade familiar e tratamentos pós TMO. Levantou-se a necessidade de alinhamento de fluxo do processo em todas as unidades da instituição englobando outros profissionais da equipe, para além dos médicos, como assistentes sociais e psicólogas. **Conclusão:** O TMO é opção de tratamento curativo para as pessoas com doença falciforme, ofertada pelo SUS desde 2015. Observa-se entre os profissionais de saúde desconhecimento sobre o processo, aliado aos tabus relacionados aos riscos, sugerindo que pacientes que tem indicações e poderiam ser beneficiados com este procedimento, não chegam a ter informações desta modalidade de tratamento. É necessário que a equipe tenha momentos de educação continuada, para disseminar a informação e proporcionar trocas entre os profissionais envolvidos para melhor manejo clínico diante das demandas apresentadas e seja possível avaliar se mais pacientes do Estado de Minas Gerais podem ser submetidos ao TMO.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.936>

AValiação DO Crescimento Celular DE HUVECS TRATADAS COM Hormônio DERIVADO DE PLAQUETAS

PC Frizarini, A Line, E Deffune

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Botucatu, SP, Brasil

Objetivo: Avaliar o uso de Hormônio Derivado de Plaqueta (HDP) como aditivo de cultura celular para especialização e

crescimento de Human Umbilical Vein Endothelial Cells (HUVECs), por meio da técnica de wound healing e dimensionamento do tempo de dobra das células após o uso do tratamento hormonal. **Materiais e métodos:** Com a obtenção do concentrado plaquetário, foi realizado no sexto dia de conservação a ativação das plaquetas (Hemocultura BactAlert® negativa) com norepinefrina 0,1% 25 mM, congelamento/descongelamento em Banho-Maria a 37°C e submetido à centrifugação para a eliminação de debris. O material obtido foi denominado HDP, posteriormente dosado pela técnica Lumines Magpix Millipore™ com os marcadores: PDGF-AA, RANTES/CCL5, PAI-1 (total), VEGF-A, FGF-1/FGF-acidic, FGF-2/FGF-basic, EGF, Angiopoietin-2, Fibrinogen e Fator von Willebrand (vWF). Com o hormônio caracterizado foi realizada a técnica de wound healing assay com a semeadura de $0,3 \times 10^6$ células em uma placa de seis poços onde três poços eram tratados com HDP tratado com trombina para retirada de fibrinogênio, hormônio derivado de plaquetas sem tratamento e os poços controle, em seguida realizado um risco vertical na porção central da placa com uma pipeta plástica de 200 uL, seguida de observação documentações fotográficas periódicas por 72 horas. Para o cálculo do tempo de dobra foram semeadas $0,05 \times 10^6$ células sem a presença de hormônio células com o HDP em placas de cultura de 24 poços e avaliadas a concentração celular em intervalos periódicos de 12 horas durante cinco dias, sendo estas células contadas em câmara de Neubauer e corante azul de tripano. **Resultados:** O fechamento da ferida das células tratadas com hormônio apresentou um atraso em relação ao controle, em especial aquelas tratadas com trombina, gerando uma organização celular lateral e não central durante a migração para o fechamento da ferida, sob a hipótese de que o risco incitou a organização em vasos sanguíneos. Pelas observações microscópicas, houve um maior crescimento das células tratadas se comparadas ao controle, evidenciado pelo seu tempo de dobra mais curto. **Discussão:** A concentração de hormônio influenciou de maneira ambígua o desenvolvimento celular, gerando uma alta taxa de proliferação e especialização, enquanto a taxa de fechamento da ferida se mostrou pouco influenciado, potencialmente relacionado ao estresse celular ou iniciação de vias apoptóticas da célula pela alta dosagem de hormônio somado ao estresse celular do corte. As células tratadas com HDP sem a presença de trombina formam películas de fibrina quando incubadas a 37°C impedindo o acompanhamento do comportamento celular a longo prazo. **Conclusão:** Os hormônios impactaram positivamente na especialização e crescimento celular, entretanto faltam evidências que comprovem sua eficácia na migração celular.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.937>

VALIDAÇÃO DE TANQUE DE NITROGÊNIO VAPOR PARA O ARMAZENAMENTO DE CÉLULAS UTILIZADAS EM TERAPIA CELULAR.

AS Ramos^a, ACL Alves^a, MRA Gomes^a, VC Ginani^a, A Seber^b, OMWO Félix^a

^a Grupo de Apoio ao Adolescente e à Criança com Câncer (GRAACC), São Paulo, SP, Brasil

^b SBTMO – Grupo de TMO Pediátrico SBTMO/
SOBOPE, São Paulo, SP, Brasil

Os equipamentos destinados ao armazenamento das células para uso em terapia celular são considerados críticos e devem ser validados e monitorados para garantir a segurança, qualidade, rastreabilidade, cumprimento das boas práticas laboratoriais e das diretrizes estabelecidas pelos órgãos regulamentadores. Existem dois modelos de tanque de nitrogênio, um que mantém o líquido dentro do tanque em contato direto com as bolsas e outro que mantém o nitrogênio líquido entre duas paredes, ou seja, o líquido não fica em contato direto com as bolsas e as células ficam na fase de vapor do nitrogênio. O objetivo deste estudo é descrever o processo para validação de tanque de nitrogênio vapor da marca Custom Biogenic Systems® série V 3000 para armazenamento de células para terapia celular segundo norma do fabricante Novartis.

Materiais e métodos: A primeira etapa foi realizar a descontaminação minuciosa de todo o equipamento com quaternário de amônia de uso hospitalar. Três cilindros com 128 kg de nitrogênio líquido foram usados para o primeiro abastecimento. Os cilindros foram ajustados para uma pressão de 22 psi conforme recomendação do fabricante do tanque e, assim, não causaram danos às solenóides. Este modelo de tanque tem capacidade para armazenar 70 litros de nitrogênio com evaporação de 9 litros por dia. A capacidade de armazenamento é de 468 bolsas de 250 mL. A validação ocorreu na sala de armazenamento que possui oxímetros, sistema de exaustão, reposição de ar externo com filtro G1, alarme sonoro e visual para indicar a saturação do oxigênio. A equipe utilizou todos os EPIs como luvas, avental e polainas criogênicas e protetor facial. O cilindro foi conectado para um primeiro resfriamento que ocorreu com a tampa do tanque aberta para evitar trincas no tanque. Foi utilizado um formulário para registrar os dados da validação. **Resultados:** A validação ocorreu no período de 26 de outubro a 07 de dezembro de 2022. O primeiro abastecimento utilizou dois cilindros de nitrogênio. Observamos que o início do resfriamento se deu quando o nível estava com 1,1 inches e -83°C e, no final do segundo cilindro, o tanque estava com 22 inches e temperatura de -194°C. Um cilindro foi utilizado apenas para o resfriamento inicial sem aumento do nível do líquido no display. Constatamos que 24 horas após o término do abastecimento o tanque estava com 12,5 inches e -178°C, 48 horas após 7,1 inches e -174°C e 72 horas após o display marcada zero inches e -114°C. O abastecimento e acompanhamento do decaimento do nível foi repetido quatro vezes. **Conclusão:** O início do resfriamento do tanque vapor é uma etapa que requer cuidado para não danificar o equipamento. Um armazenamento seguro requer o abastecimento em dias alternados e a falta de abastecimento após 96 horas compromete a segurança das bolsas armazenadas. O parâmetro estabelecido na programação do tanque foi de temperatura de -196°C a -136°C e nível do nitrogênio de 7 a 21 inches.

DESCREVER O NÚMERO E OS DADOS DAS COLETAS DE DOADORES NÃO APARENTADOS REALIZADAS EM UM SERVIÇO FILANTRÓPICO DO ESTADO DE SÃO PAULO

ACL Alves^a, MRA Gomes^a, AS Ramos^a,
FF Hirose^a, G Zamperlini^a, DVB Cruz^a,
KCA Sassaki^a, PGG Granja^a, VC Ginani^a,
A Seber^b, OMWO Felix^a

^a Grupo de Apoio ao Adolescente e à Criança com
Câncer (GRAACC), São Paulo, SP, Brasil

^b SBTMO – Grupo de TMO Pediátrico SBTMO/
SOBOPE, São Paulo, SP, Brasil

Um grande desafio para os centros transplantadores é a localização de um doador compatível não aparentado para os pacientes onco-hematológicos. A logística que envolve todas as etapas deste processo são consideradas críticas e exige experiência da equipe multidisciplinar envolvida. É imprescindível o cumprimento das legislações e das diretrizes do Registro de Doadores Voluntários de Medula Óssea (REDOME), sempre visando a segurança dos doadores, receptores e qualidade das Células Tronco Hematopoéticas (CTH) coletadas. O objetivo deste estudo é descrever o número e os dados de CTH e Linfócitos dos Doadores (DLI) realizadas em um centro coletador. **Materiais e métodos:** Este é um estudo retrospectivo dos dados dos formulários do Centro de Processamento Celular (CPC) de todos os doadores que doaram células para os centros transplantadores. A Medula Óssea (MO) foram aspirada da crista ilíaca posterior sob sedação em centro cirúrgico e foi coletado o máximo de 20 mL/kg do doador. A Célula Tronco Periférica (CTP) e o DLI foram coletadas por aférese através de acesso venoso utilizando a separadora de células COBE Spectra® e a partir de 2016, foi utilizada a Spectra Optia®. A contagem de células nucleadas foi realizada através de contador hematológico, a enumeração de CD34+ e CD3+ por citometria de fluxo, viabilidade celular através do teste de exclusão por azul de tripano e o teste de esterilidade através de hemocultura. Os dados da coleta foram informados ao REDOME e mantendo o sigilo dos dados do doador. **Resultados:** Foram levantados os dados de 19 anos que compreende ao período de dezembro de 2005 a abril de 2023. Foram coletados 184 produtos de 174 doadores, desses, 5 doaram duas CTPs para alcançar a celularidade alvo. Dois doadores doaram MO para o transplante e posteriormente DLI com intervalos entre as coletas de 3 meses e 35 meses, respectivamente. Três doadores coletaram CTP e posterior DLI com intervalos de 4, 6 e 20 meses. Foram coletados o total de 76 CTP, 9 DLI e 99 MO. Tivemos contaminações microbiológicas no momento da coleta em apenas 9 bolsas de MO com resultados para *Staphylococcus sp.* Não houve contaminações nos demais produtos. O predomínio foi do sexo feminino que corresponde a 55%. Houve um predomínio de coletas para a região sudeste, com 103 coletas, seguido para a região sul, com 42 coletas. As regiões nordeste e centro-oeste totalizaram 10 coletas e, não houve solicitações da região norte do país. As solicitações internacionais foram 03 para América do Sul, 14 para América do Norte e 12 para alguns países da Europa. Todas as DLIs

foram solicitadas para as regiões sul e sudeste. Abaixo os dados das coletas em mediana (%) (variação %). **MO:** Linfócito 26 (17–45), Monócito 7 (4–20), Granulócito 66 (31–78), CD34+ 0,9 (0,3–2). **CTP:** Linfócito 38 (15–41), Monócito 10 (4–30), Granulócito 51 (13–81), CD34+ 0,7 (0,1–7). **DLI:** Linfócito 53 (13–78), Monócito 16 (8,22), Granulócito 25 (7–45), CD3+ 48 (29–58). **Conclusão:** Observamos um predomínio de coletas medula óssea, seguido por células tronco periféricas. As regiões com mais solicitações de coletas foram a sul e sudeste do país e quando internacionais o predomínio foi para os Estados Unidos seguido de alguns país da Europa. Não tivemos relatos de intercorrências com os produtos durante o transporte e também de falhas de enxertia dos receptores.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.939>

EXPERIÊNCIA DO SERVIÇO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA NA IMPLEMENTAÇÃO DA TERAPIA COM CÉLULAS CAR-T

VRH Nunes, MC Mendonça, FS Ghaname, C Almeida-Neto, MC Braga, VC Molla, BA Souza, CFM Ferreira, EM Almeida, CAR Silva

Serviço de Hematologia e Hemoterapia DASA
Hospital Nove de Julho, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A terapia com células CAR-T é uma das mais inovadoras e estudadas nos últimos tempos pela área da hematologia. Trata-se de uma imunoterapia em que os linfócitos T são modificados geneticamente, obtendo-se a presença do Receptor Quimérico de Antígeno (CAR), que reconhece as células tumorais promovendo sua destruição. O processo para terapia de células CAR-T contempla a coleta de linfócitos por aférese, manipulação genética dessas células em laboratório de terapia celular, quimioterapia linfodepletora (ciclofosfamida + fludarabina) e por fim, a infusão das células CAR-T. Após a infusão das células, é necessária intensa vigilância quanto ao aparecimento de reações adversas ao medicamento. Dentre essas reações, destacam-se: Síndrome de Liberação de Citocinas (SLC), caracterizada principalmente por febre, hipotensão arterial e hipóxia e a Síndrome de Neurotoxicidade Associada a Células Imunológicas Efetoras, que ocorre, principalmente, nas primeiras duas semanas após a infusão das células CAR-T. Em nosso hospital, foi iniciado o processo de coleta e infusão das células CAR-T em dezembro de 2022. Portanto, apresentaremos a experiência do nosso serviço com a implantação desta terapêutica. **Métodos e resultados:** Realizamos a coleta de células autólogas, de sete pacientes com diagnóstico de Linfoma não-Hodgkin difuso de grandes células B refratários/recidivados, com a idade média de 66 anos, no período de dezembro de 2022 a abril de 2023. Destes, em três foram administradas as células CAR-T (Tisagenlecleucel, Kymriah®, Novartis) e nenhum apresentou reação durante o processo da infusão. Foi realizada a administração de difenidramina 50 mg, 30 a 60 minutos antes da infusão em todos os pacientes. Quatro pacientes não receberam as células CAR-T, dentre estes, um evoluiu com progressão da doença, dois evoluíram para óbito (um antes do início da manufatura e o outro antes do término da

manufatura) e um paciente ainda aguarda solicitação de manufatura das células CAR-T. A média do CD3+ por coleta foi de $9,2 \times 10^9$ (variando de 4×10^9 a 26×10^9). Não foram relatadas reações adversas no momento da coleta das células. O tempo mínimo entre a coleta e a infusão das células CAR-T foi de 73 dias (variando de 73 a 102 dias). Esse tempo foi influenciado, especialmente, pela autorização de operadoras de planos de saúde e pelo processo de manufatura das células. A reação adversa ao medicamento, após a infusão, foi registrada em dois pacientes. Um paciente evoluiu com Síndrome de Neurotoxicidade, com indicação de corticoterapia e o outro paciente foi diagnosticado com Síndrome de Liberação de Citocinas, evoluindo com boa resposta após o uso de tocilizumabe. Após 10 dias da infusão das células, dois pacientes receberam alta hospitalar em bom estado geral e seguem em acompanhamento, mantendo remissão da doença cinco meses e dois meses após a infusão. Um paciente evoluiu para óbito 53 dias após a infusão devido choque séptico. **Conclusão:** A terapia com células CAR-T é um processo complexo, e deve ser implementado na rede hospitalar por meio de uma equipe multiprofissional, para que minimize os riscos aos pacientes. Também podemos observar que o processo de liberação para terapia demanda tempo, podendo contribuir para que o paciente possa evoluir com a progressão da doença ou óbito antes do início de todo o processo.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.940>

COLETA DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOIÉTICAS POR AFÉRESE EM DOADORES NÃO APARENTADOS UTILIZANDO CATETER VENOSO CENTRAL: A EXPERIÊNCIA DO GRUPO GSH

SMC Lira^a, FSB Ferreira^b, NRS Remigio^a, ACC Copello^c, M Costa^a, M Valvasori^a, AM Souza^a, LFF Dalmazzo^a

^a Grupo GSH, Brasil

^b Hospital DF Star, Brasília, DF, Brasil

^c REDOME – Registro Brasileiro de Doadores Voluntários de Medula Óssea, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: O Grupo GSH possui parceria com o Registro de Doadores de Medula Óssea (REDOME) para avaliação clínica e coleta de Células Progenitoras de Sangue Periférico (CPHSP) de doadores não aparentados. Como rotina, realiza-se a coleta em regime ambulatorial utilizando acessos venosos periféricos compatíveis para doação por aférese. Diante da impossibilidade de coleta por este acesso, a doação via Cateter Venoso Central (CVC) torna-se uma alternativa através de contrato firmada entre GSH, REDOME e Hospital DFSTAR. **Objetivo:** Este trabalho busca avaliar a eficácia das coletas de CPHSP realizadas via CVC e os possíveis eventos adversos relacionados ao seu uso. **Materiais e métodos:** Levantamento retrospectivo dos atendimentos realizados nas unidades de São Paulo, Rio de Janeiro e Brasília no período de 15/02/2022 a 13/06/2023 por meio dos registros do Grupo GSH e REDOME. Foram incluídos os doadores que realizaram a coleta de

CPHSP via CVC. No dia da coleta, o doador é internado no Hospital DFSTAR em Brasília para passagem do dispositivo à beira leito, em acesso femoral guiado por ultrassonografia pela equipe médica radiointervencionista. A coleta de CPHSP é realizada conforme o protocolo do GSH, objetivando o alvo de CD34+ determinado pelo centro de transplante solicitante e após o resultado do produto coletado, o CVC é retirado e o doador recebe alta. O acompanhamento pós-coleta é realizado pelo REDOME. **Resultados:** No período estudado foram realizadas 25 coletas em 25 doadores via CVC. A média de idade dos doadores foi de 32,08 anos, sendo 13 doadores do sexo feminino (54,16%). A média de volemia de sangue total processada foi de 3,4 e tempo máximo de procedimento de 330 minutos. A dose média coletada de CD34 foi de $16,45 \times 106/\text{Kg}$ do receptor e não foi necessário 2º dia de coleta em nenhum doador. Quanto as reações adversas, um doador apresentou sintomas de hipocalcemia e sinal de Trousseau revertido com redução do fluxo de extração e aumento da velocidade de reposição do cálcio. Não ocorreram reações adversas graves. O acompanhamento pós-doação foi realizado com 23 doadores por contato telefônico para avaliação clínica geral e estudo de hemograma do 7º e 30º dia pós-coleta. Neste acompanhamento, um dos doadores relatou hematoma no local do cateter com resolução espontânea e uma doadora apresentou cefaléia de média intensidade e dor em MMII prolongada sendo encaminhada para acompanhamento médico na UBS, não sendo possível associação com a doação. Não houveram outras queixas. **Discussão:** A passagem do CVC amplia a elegibilidade do doador para coleta CPHSP subtraindo barreiras que, frente a necessidade do receptor, gera grande impacto no atendimento. A participação da equipe especializada para a implantação do dispositivo em ambiente apropriado, com estrutura e suporte necessário são diferenciais para garantia da segurança do procedimento. **Conclusão:** A coleta de CPH alogênica por aférese via CVC apresentou boa eficácia e baixo risco de eventos adversos graves.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.941>

PRODUCTION OF ANTI-CD19 CAR T CELLS USING DNA-LOADED IONIZABLE LIPID NANOPARTICLES

PHDM Prazere^a, HAS Ferreira^b, PAC Costa^b, AK Santos^c, WN Silva^a, AP Sabino^d, PPG Guimarães^a

^a Departamento de Patologia, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil

^b Departamento de Fisiologia e Biofísica, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil

^c Yale School of Medicine, New Haven, Estados Unidos

^d Departamento de Análises Clínicas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil

Introduction: CAR T cell immunotherapy represents a major breakthrough in treatment of hematological tumors. Its manufacture is based on the *ex vivo* manipulation of human lymphocytes, which are later reinfused to the patient. New methodologies for the generation of CAR T cells are needed, with a focus on reducing the *ex vivo* manipulation period as well as preventing adverse effects. Here, we produced CAR T cells using DNA-loaded Lipid Nanoparticles (LNPs), assessing the expression anti-CD19 CAR as well as activation of effector cells and specific killing of tumor cells. **Methods:** To assess the transfection efficiency of LNPs, Jurkat cells were transfected with an LNP encapsulating a pDNA for a second-generation CAR targeting CD19 (LNP-CAR). Activation of transfected Jurkat cells was evaluated by coplating CAR expressing cells with Raji cells for 24 hours at a 1:1 ratio or at different ratios and measuring the expression levels of CD69 in CAR+ cells. Primary human T-cells isolated from healthy donors were transfected with the optimized LNP and coplated with Raji cells to evaluate specific killing by flow cytometry. **Results:** A peak of CAR+ cells was observed 3 days after transfection, which diminished overtime, indicating the transient expression of CAR in these cells. A screening of LNP-CAR using Jurkat as a model identified an optimized formulation for the transfection of T-cells (LNP-9-CAR). We observed, by evaluating the expression of CD69 in CAR+ cells, that the activation of Jurkat cells transfected with LNP-9-CAR was dependent on the effector-to-target ratio. Primary T lymphocytes transfected with our optimized LNP-9-CAR were effective in killing CD19+ Raji cells also in a ratio-dependent manner. **Conclusion:** We developed an LNP platform for the delivery of pDNA to produce anti-CD19 CAR T cells *ex vivo*. This transfection method showed low toxicity to transfected cells even when compared to standard methods. Primary CAR T cells produced using LNP-9-CAR were activated and induced specific killing of CD19+ tumor cells. As a non-viral delivery method, LNPs open an alternative to produce CAR T-cells in less time than viral vectors, thus reducing the associated costs and improving the effectiveness of the adoptive cells. This method can also be applied using other CAR constructs, opening possibilities for the personalized treatment of different tumors, as well as to treat autoimmune diseases and other B-cell related illnesses.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.942>

ABO INCOMPATIBILITY IN ALLOGENEIC BONE MARROW TRANSPLANTATION: THE IMPACT OF INFUSED RED BLOOD CELLS

AB Araújo, T Schmalfluss, JM Furlan, DMR Speransa, MH Angeli, L Sekine, JPM Franz

Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS, Brazil

ABO incompatibility does not hinder Bone Marrow Transplantation (BMT), but it has been associated with worse outcomes and additional adverse events. Many studies described effects of ABO incompatibility on allogeneic BMT, including delayed engraftment of Red Blood Cells (RBC), platelets and/or

neutrophils; Pure Red Cell aplasia (PRCA); hemolytic reaction; reduced overall survival, beside others. However, there is no standard recommendation regarding the maximum safe value of RBC allowed in an ABO-incompatible transplant. We compared major and bidirectional ABO incompatible (iABO) BMT (n=42) with ABO compatible BMT (n=44) and evaluated the impact of the value of incompatible Red Blood Cells (iRBC) in outcomes and adverse events, to determine a safe iRBC value to be infused. The impact of infused RBC was evaluated using two dose parameters: volume of infused RBC/Kg and number of infused RBC/Kg. Characteristics regarding patients/transplantation of ABO-compatible and -incompatible were similar in age, weight, donor type, disease, conditioning regimen, dose of TNC/Kg and dose of CD34+ cells/Kg. The iABO patients presented a delayed time of transfusion independence in 30/60 days, increased requirement for RBC transfusion, more hemolysis signals, and incidence of PRCA. Neutrophils/platelets engraftment, length of hospitalization post-transplant, platelet units requirement, graft-versus-host-disease occurrence, and overall survival were similar in both groups. Patients of the iABO group received 0.93 mL RBC/Kg (range 0.31–3.50) and 1.03×10^{10} RBC/Kg (range 0.36–3.88). The infusion of iRBC > 1.0 mL/Kg or > 1.0×10^{10} RBC/Kg was related with graft failure or death before neutrophil and/or platelet engraftment, increased fresh frozen plasma requirement, and increased creatinine. Our results also suggest that antibodies titers impact the transplantation scenario. In this study, the high antibodies titers were related with hemolysis, PRCA, delayed RBC engraftment and adverse reactions Grade at infusion. Additionally, we propose the use of the number of RBC (RBC/Kg) as a more appropriate dose parameter of infused iRBC. Comparing volume of RBC/Kg and number of RBC/Kg, the Spearman correlation was 0.994 and the outcomes were similar when used one or other parameter. The number of RBC is a direct measure of hemocytometer and disregards the size of cells, while the volume of RBC is estimated using a relative parameter of hemocytometer. Moreover, all other dose cell-related parameters are used in function of the number of cells. Finally, further studies involving larger cohorts, with a larger range of infused RBC values, and addressing more factors, are necessary to clarify the maximum safe value of RBC to be infused in iABO transplants.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.943>

EXPERIÊNCIA NO TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOÉTICAS PERIFÉRICAS EM PACIENTES COM PESO IGUAL OU INFERIOR A 25 KG

OMWO Félix^a, ACL Alves^a, MRA Gomes^a, AS Ramos^a, PGG Granja^a, G Zamperlini^a, RV Gouvea^a, VC Ginani^a, CMV Alferi^a, A Seber^b

^a Grupo de Apoio ao Adolescente e à Criança com Câncer (GRAACC), São Paulo, SP, Brasil

^b SBTMO – Grupo de TMO Pediátrico SBTMO/SOBOPE, São Paulo, SP, Brasil

Em vinte e quatro anos de atividade, uma unidade de Transplante de Medula Óssea (TMO) Pediátrico realizou transplantes autólogos com Células Tronco Hematopoéticas Periféricas (CTHP) em crianças com doenças onco-hematológicas. O objetivo deste estudo é relatar a experiência desses TMOs posterior à coletas de leucoaférese realizadas em pacientes com peso igual ou inferior a 25 kg. Pacientes e métodos: Foi realizada revisão dos formulários e do prontuário eletrônico no período de dezembro de 1999 a maio de 2023. As CTHP foram coletadas por aférese através de cateter venoso central rígido utilizando a separadora de células COBE Spectra® com ACD-A na proporção 1:15, processando-se ao redor de seis volemiás. Os procedimentos foram repetidos até coletar 5×10^6 CD34+/kg. A partir de 2012 o alvo passou para 15×10^6 CD34+/kg para os TMOs em Tandem. O *priming* da máquina foi realizado com hemácias irradiadas, filtradas e ressuspensas em solução fisiológica. Durante a aférese, os pacientes receberam cálcio, sódio, magnésio e potássio endovenoso. A partir de 2016 as CTHP foram coletadas pela Spectra Optia®, a proporção de ACD-A variou de 1:12 a 1:15 a depender o tempo de procedimento, contagem plaquetária do paciente e velocidade do fluxo de coleta. O número de volemiás foi calculado com base no CD34+ alvo e do sangue periférico do dia. As células foram criopreservadas com solução final de HAES 6%, Albumina 4% e DMSO 5% e armazenadas em ultrafreezers. No dia da infusão, foi realizado o degelo em banho maria à 37°C e realizado o controle de qualidade. A remoção do DMSO foi indicada para os pacientes com ≤ 25 kg, insuficiência renal ou cardíaca e infusões acima de 1 g/DMSO/kg. A remoção foi realizada segundo protocolo de Rubinstein: degelo com diluição 1:1 em dextrano-albumina 5% a 4°C. Realizado o controle de qualidade, centrifugação a 400 g, 4°C por 20 min. O buffy coat também foi ressuspensão na mesma solução e encaminhado para infusão com equipo simples. O sobrenadante final foi novamente centrifugado até restarem $< 0,1 \times 10^8$ CNT/kg. Em 2018 o critério peso reduziu para 15 kg e a partir de outubro de 2021 o peso não foi mais um critério. Resultados: Foram realizados 136 TMOs em 109 pacientes. Foram realizados o degelo simples em 37 transplantes e 99 com remoção do DMSO. Foram realizadas 109 aférese, 15 pacientes realizaram duas aférese e 04 realizaram três. A mediana de volume coletado foi de 166 mL (35–825), a celularidade foi de 12×10^8 CNT/kg (2–66) e o CD34 foi $9,1 \times 10^6$ /kg (2,6–239). Foram realizados 136 transplantes, 109 pacientes foram submetidos a apenas um TMO, quinze a dois, onze a três e apenas um paciente realizou quatro TMOs. A mediana de idade foi de 2 anos (0,7 a 3) e peso foi de 11 kg (6 a 18) e, 61% do sexo feminino. Os diagnósticos foram: 54 com Sistema Nervoso Central, 18 Retinoblastoma, 6 Tumor de células germinativas e 01 com Tumor teratóide. O condicionamento foi: 21 pacientes receberam Bu-Mel, 30 Carbo-TT, 3 Carbo-VP-TT, 16 CEM, 64 CEM-TT, 1 CTX-Mel, 1 Tenodal-TT-Carbo. Nenhum paciente teve falha de enxertia e 72% estão vivos. **Conclusão:** A leucoaférese em nosso serviço foi realizada com segurança, inclusive quando realizado em grandes volumes. O protocolo que propomos para crianças com menos de 25 Kg deve incluir *priming* da máquina com concentrado

de hemácias, infusão de eletrólitos durante o procedimento e monitorização contínua dos pacientes. O transplante autólogo com CTHP para esses pacientes é seguro e factível.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.944>

ANÁLISE COMPARATIVA ENTRE OS TRATAMENTOS DE CAR-T CELL E DE QUIMIOTERAPIA PARA A LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE CÉLULAS B EM CRIANÇAS

GR Zillig, PAF Oliveira

Centro Universitário São Camilo, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) é uma neoplasia hematológica decorrente da transformação maligna dos precursores linfoides na medula óssea, com posterior proliferação e expansão para sangue periférico e sítios extramedulares. Para tentar contornar os efeitos colaterais da quimioterapia e a possibilidade de recidiva da doença, foi desenvolvido um tipo de tratamento com CAR-T cell. A única terapia com CAR-T aprovada pela ANVISA é a Kymriah® (tisagenlecleucel), tendo como indicação a utilização em pacientes infantis e adultos de até 25 anos portadores de LLA, após o uso de diversos antineoplásicos sem sucesso ou quando ocorre recidiva da doença. **Objetivo:** O objetivo desse trabalho foi fazer um levantamento bibliográfico para a comparação entre a quimioterapia convencional com a terapia CAR-T cell. **Métodos:** Para o desenvolvimento deste trabalho, foi realizado um levantamento bibliográfico a partir de artigos publicados em português e inglês, encontrados no SciELO, PubMed e no Google Acadêmico. **Resultados:** Quando os pacientes são tratados com quimioterapia, mais de 95% dos pacientes pediátricos conseguem a remissão completa no primeiro tratamento e entre 75% e 85% permanecem livres da doença durante cinco anos após o diagnóstico. Entretanto, 15% a 20% acabam sofrendo recidiva. Quando a criança está com a primeira recidiva medular muito precoce, a sobrevida global é de 20%. Se for tardia, a sobrevida global varia de 40% a 50%. Para a eficácia do tratamento com células CAR-T, foram obtidos dados de 12 estudos que confirmam as taxas iniciais das taxas de Resposta Completa (RC) de 62% a 86%, sendo a maioria remissões negativas para a Doença Residual Mínima (DRM). Dados de longo prazo do estudo inicial de tisagenlecleucel, indicam uma taxa de RC de 69% com a Sobrevida Livre de Eventos (SLE) na média de 5,6 meses com a duração do acompanhamento de 13 meses. O estudo ELIANA, indica uma taxa de remissão completa de 82% e a duração média da SLE de 24 meses, porém mesmo nos pacientes pediátricos, $\leq 50\%$ manifestaram a SLE de longo prazo. Portanto, nos casos com LLA-B são mais dispostos a ter RC, por mais que uma proporção menor de pacientes com RC sejam curados sem terapia subsequente. **Discussão:** As vantagens notáveis da terapia CAR-T cell em comparação com os outros tratamentos é a intervenção abrupta e a infusão única de células CAR-T, além da eficácia poder persistir por décadas, já que as células podem sobreviver a longo prazo no paciente, tendo a aptidão

constante de encontrar e eliminar as células leucêmicas durante uma possível recidiva. A principal desvantagem deste tratamento é o preço, sendo de \$ 373.000 para a Kymriah® (tisagenlecleucel). Já a quimioterapia tem um custo médio de R\$ 11.644,00 e é de mais fácil acesso, por ser fornecida no Sistema Único de Saúde (SUS). **Conclusão:** A partir dos dados coletados, observou-se que a terapia CAR-T cell é mais bem-sucedida na eliminação da doença do que a quimioterapia convencional, além de não ser necessário uma combinação entre os tratamentos já existentes. No entanto, o tratamento quimioterápico é mais viável financeiramente, além de ser fornecido pelo SUS, assim sendo mais acessível para a população.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.945>

MONITORAMENTO DOS PROCESSOS NO TRANSPLANTE DE CÉLULA PROGENITORAS HEMATOPOIÉTICAS – AVALIAÇÃO DE 4 INDICADORES DE QUALIDADE

FS Ghaname, MC Mendonça, BA Souza, CFM Ferreira, MC Braga, VRH Nunes, CRG Martinez, NCN Lima, C Almeida-Neto

Serviço de Hemoterapia do DASA Hospital Nove de Julho, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: Para garantir um alto padrão de qualidade em Transplante de Células Progenitoras Hematopoiéticas (TCTH) é necessária a padronização das rotinas técnicas e monitoramento dos processos realizados nos serviços de hemoterapia, desde a coleta de Células Progenitoras Hematopoiéticas (CPH) até o período pós-infusão. Os indicadores de qualidade são ferramentas essenciais, pois permitem a mensuração e avaliação constante dos processos. **Objetivo/métodos:** Apresentar quatro indicadores de qualidade do serviço, que contribuem para assegurar o monitoramento de várias etapas do processo de TCTH, sendo eles: conformidade no recebimento de CPH coletadas em outros serviços, resultados de cultura microbiológica das CPHs, reações adversas na infusão de CPH e enxertia neutrofílica após TCTH, através de análise retrospectiva dos dados coletados pelo banco de sangue. **Resultados:** De 01/01/2018 a 30/06/2023, avaliamos os três primeiros indicadores citados a seguir: analisamos a conformidade no recebimento de 54 coletas de CPH provenientes de outros serviços, destinadas a 50 receptores e, do total, 14 (25,9%) eram CPH-MO (medula óssea), 35 (64,8%) de CPH- aférese, 4 (7,4%) cordão umbilical e 1 (1,9%) linfocitaférese. Houve 100% de conformidade quanto à análise da temperatura de transporte, registros de identificação (doador e receptor), método de coleta, inspeção visual e integridade da bolsa. Analisamos os resultados das culturas microbiológica das CPH, em 293 produtos obtidos por aférese, tivemos duas culturas positivas (0,68%). Nas unidades de CPH-MO, em 50 coletas, tivemos 4 (8%) culturas positivas, sendo uma em 2018 e três em 2021. Os microorganismos isolados foram *Staphylococcus saccharolyticus* (1), *Staphylococcus capitis* (1) e *Cutibacterium acnes* (3). Quanto às reações adversas nas infusões de CPH, em 334 infusões, observamos 10,8% (36) de reações, sendo náuseas, vômitos ou

hipertensão arterial, responsáveis por 50% (18) dos casos e revertidos com medicações sintomáticas. O quarto indicador, enxertia neutrofílica pós-TCTH, foi avaliado no período de 01/01/2021 a 30/06/2023, em 146 TCTHs realizados, sendo 49 autólogos e 97 alogênicos. Dos autólogos, a enxertia neutrofílica média foi de 11,63 dias e mediana de 11; dentre os alogênicos, a média foi de 18,47 e a mediana de 18. **Discussão/conclusão:** A avaliação do recebimento de CPHs coletadas externamente mostrou 100% de conformidade no transporte e rastreabilidade do componente. Já nas culturas positivas foram observados germes típicos de pele, relacionadas à assepsia e antissepsia pré-procedimento. Foram implementadas medidas de conscientização, bem como treinamentos da equipe, acerca da técnica de higienização de mãos e pele, o que fez com que desde 2022 os níveis de contaminação retornassem a zero. Não observamos quadros graves de reações adversas pós-infusão. A análise do tempo de enxertia mostrou que tanto as médias quanto as medianas obtidas estão dentro dos intervalos esperados. Como demonstrado, os indicadores de qualidade são ferramentas essenciais a fim de mensurar e padronizar as diversas etapas no processo de TCTH, permitindo o fornecimento de produtos com alta qualidade, eficiência e segurança.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.946>

AVALIAÇÃO DE PERFIL DE DIFERENCIAÇÃO DE HUVECS ESPECIALIZADAS COM DERIVADOS PLAQUETÁRIOS POR CITOMETRIA DE FLUXO

PC Frizarini, E Deffune

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Botucatu, SP, Brasil

Objetivo: Avaliar a diferenciação celular de Células de Veia de Cordão Umbilical Humano (HUVECs) em tecido vascular após exposição a Hormônio Derivado de Plaquetas (HDP). **Materiais e métodos:** Com a obtenção do concentrado plaquetário, foi realizado no sexto dia de conservação a ativação das plaquetas (Hemocultura BactAlert®negativa) com norepinefrina 0,1% 25 mM, congelamento/descongelamento em Banho-Maria a 37°C e submetido à centrifugação para a eliminação de debris. O material obtido foi denominado HDP, posteriormente dosado pela técnica Luminex Magpix Millipore™ com os marcadores: PDGF- AA, RANTES/CCL5, PAI-1 (total), VEGF-A, FGF-1/FGF-acidic, FGF-2/FGF-basic, EGF, Angiopoietin-2, Fibrinogen e Fator von Willebrand (vWF). Com o hormônio extraído foram semeadas $2,1 \times 10^6$ células em um frasco T-75 com 10 mL meio DMEM-F12 com 4 mM de L-glutamina, 4500 mg/L de glicose, 1 mM de piruvato de sódio, e 1500 mg/L de bicarbonato de sódio +10% de Soro Fetal Bovino (SFB), hidrocortisona (5 uL/mL) ácido ascórbico (50 ug/mL), Heparina (90 ug/mL), seguida de incubação por três dias em observação microscópica periódica constante. Após atingir confluência de aproximadamente 80% do frasco as células foram lavadas, tratadas com Tripsina-EDTA e contadas na câmara de Neubauer na presença de azul de tripano. Em seguida, foram diluídos e homogenizados 10.000 de células em 100 uL de buffer salino de fostato e depositados em tubos de citometria,

seguida da adição de marcadores CD44, CD90, CD31, CD34, CD105, CD106, HLA Classe II, CD73, CD14 e CD36. Após incubação por 30 minutos em ambiente livre de luz foi adicionado 400 uL de tampão Isoton™, as amostras foram centrifugadas a 3000 rpm por cinco minutos, lavadas com Isoton™, suspensas em 500 uL de tampão iso-osmolar e direcionadas para a citometria de fluxo. **Resultados:** Foi observado um perfil fenotípico próximo ao observado em células endoteliais, porém com desvios nas tendências tradicionais dessas células. Evidência do comportamento atípico são as respostas obtidas nos marcadores: CD44+, CD13+, CD31+, CD34+ e CD104 (neg), CD015 (neg), CD73 (neg), CD14 (neg). Consequentemente, é possível observar um perfil ambíguo dessas células, uma vez que marcadores de adesão celular apresentam uma elevada presença, enquanto a sinalização de formação de vasos sanguíneos ainda se apresentou baixa. **Discussão:** A concentração de hormônio influenciou de maneira ambígua o desenvolvimento celular, gerando uma elevada síntese de proteínas de adesão, prejudicando o número de eventos a serem avaliados. Entretanto, a alta presença de proteínas não se traduziu na especialização das células endoteliais em vasos sanguíneos, evidente pela marcação negativa de CD105 e CD106. **Conclusão:** Os hormônios impactaram positivamente na síntese proteica e dão indícios de favorecimento da especialização celular, ainda que não foram obtidos valores significantes de leituras, sendo necessário repetir o ensaio com um maior número de eventos.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.947>

AVALIAÇÃO DA VIABILIDADE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOIÉTICAS CRIOPRESERVADAS ANTES DO REGIME DE CONDICIONAMENTO E INFUSÃO

MC Mendonça^a, VRH Nunes^a, FS Ghaname^a, MC Braga^a, CA Arrais^b, TFN Araujo^a, ML Puls^a, VS Freitas^a, A Mendrone-Junior^a, C Almeida-Neto^a

^a Serviço de Hemoterapia do Hospital DASA Nove de Julho, São Paulo, SP, Brasil

^b Centro de Processamento Celular do Hospital Sírio-Libanês, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: O teste de viabilidade celular de Células Progenitoras Hematopoéticas (CPH) pré-congelamento é um procedimento obrigatório, garantindo que as células coletadas atendam às especificações necessárias para o Transplante de Células Tronco Hematopoéticas (TCTH). Na maioria dos serviços a análise da viabilidade em unidades criopreservadas é realizada em unidades com tempo longo de estocagem, não sendo aplicada rotineiramente. A partir de agosto de 2021 introduzimos rotina de análise de viabilidade celular das unidades coletadas em nosso serviço e submetidas a criopreservação, previamente à infusão. **Objetivo:** Nosso objetivo foi avaliar a viabilidade celular de CPH criopreservada antes início do regime de condicionamento do paciente, garantindo que o processo de criopreservação e estocagem foi adequado e eficiente. **Método:** Todas as unidades foram

criopreservadas em DMSO 10%, sob taxa controlada de resfriamento e armazenadas em fase líquida de nitrogênio. O teste de viabilidade foi realizado previamente ao condicionamento e/ou infusão em todos os pacientes submetidos a Transplante de Células Progenitoras Hematopoiéticas (TCTH) com CPH criopreservadas em nosso hospital, a partir de agosto de 2021. A técnica empregada, por citometria de fluxo, utilizou corante 7-Amino Actinomicina (7AAD), um corante nuclear, que analisa células que estão no fim da apoptose. **Resultados:** No período de agosto de 2021 a 30 de junho de 2023 analisamos a viabilidade de 62 produtos de CPH criopreservados, sendo 98,4% obtidos por aférese (61 unidades) e 1,6% de medula óssea (uma unidade); 70,9% eram unidades autólogas (44 unidades) e 29,1% (18 unidades) eram alogênicas. Consideramos adequada a viabilidade acima de 80%. A mediana de dias de criopreservação foi 54,1 dias (máximo de 526 dias e mínimo de 03 dias de criopreservação). Tivemos 74,2% (46 unidades) das unidades com viabilidade acima de 95%, 20,9% (13 unidades) com viabilidade entre 90% e 94,99% e somente três unidades (4,8%) com viabilidade entre 85% e 89,99%. **Conclusão:** Estabelecemos meta de viabilidade acima de 80% para os produtos criopreservados e observamos que os valores obtidos foram muito adequados, com 95,16% das unidades apresentando acima de 90% de células viáveis. Os resultados foram semelhantes aos observados nos produtos frescos, o que demonstra a alta qualidade e eficiência do processamento, criopreservação e armazenamento do laboratório de terapia celular.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.948>

O PERFIL DE PACIENTES PORTADORES DE DOENÇAS ONCO-HEMATOLÓGICA, SUBMETIDOS AO TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA ADMITIDOS EM 4 HOSPITAIS DO RJ, E SUAS EFICÁCIAS

TAV Gutierrez, JO Martins, TG Alencar, VA Brum

Grupo GSH, Brasil

Introdução: O Transplante de medula óssea é um dos pilares no tratamento de algumas doenças onco-hematológicas. Embora haja muitos estudos sobre essa temática, faltam dados epidemiológicos e segurança em perfis diversos. O objetivo desse estudo é quantificar e relatar o perfil e eficácia de pacientes submetidos a (TMOs) ressaltando a patologia prevalente e o índice de suporte hemoterápico por um serviço de hematologia e hemoterapia na cidade do Rio de Janeiro. No presente trabalho foi avaliado o perfil dos pacientes das diversas instituições no qual realizamos o suporte de atendimento, quantidade de (TMOs) realizados, se autólogos e/ou alogênicos, perfil epidemiológico, necessidade de suporte transfusional, taxa de altas e óbitos e doença de maior prevalência no período de 12 meses. **Materiais e métodos:** Estudo retrospectivo em pacientes portadores de doenças onco-hematológicas a transplante autólogo ou alogênico de medula óssea envolvendo as unidades que realizam este procedimento, no período de 01/06/2022 a 30/06/2023.

Para entender melhor o perfil, os dados foram obtidos em planilhas próprias e em software de gerenciamento das unidades envolvidas. **Resultados:** Foram avaliados 61 pacientes com mediana de idade de 54 anos (variando entre 5–75 anos), submetidos a coleta de células progenitoras hematopoiéticas periféricas através de coleta por aférese, sendo 100% dos casos em máquina Spectra Optia. O sexo dominante foi o masculino 37 (60,70%), o maior público foram os portadores do tipo sanguíneo O positivo 30 (49,18%), A positivo 15 (24,59%), B positivo 7 (11,48%), A Negativo 4 (6,56%), O negativo 3 (4,92%), B negativo 1 (1,64%) e AB positivo 1 (1,64%). A patologia prevalente foi Mieloma Múltiplo 34 (55,74%), Linfomas 16 (26,23%), Leucemias 7 (11,48%) e outras doenças onco-hematológicas como Neuroblastoma e Amiloidose 4 (6,56%). A análise demonstrou significância estatística para o grau de resposta ao tratamento aplicado previamente ao transplante autólogo de medula óssea 52 (85,25%). Os TMOs alogênicos sendo 9 (14,75%) em sua totalidade, 89% foram alogênicos aparentados e somente 11%, realizados através de doador não aparentado. Em todos os pacientes, a mobilização foi realizada com uso de granulokine e em 24 destes houve a necessidade também da utilização do Mozobil (39,34%) para obtenção de uma resposta mais eficiente do produto. Foram observados que a média transfusional foi de 7,8 hemocomponentes por paciente, onde o hemocomponente predominante foi concentrado de plaqueta por aférese 266 (60,71%), seguido de concentrado de hemácia 127 (28,95%) e concentrado de plaqueta randomizada 45 (10,74%). Observou-se que no TMO (alogênico) demandou um consumo de 40,18% enquanto no TMO (autólogo) foi consumido 59,82% dos hemocomponentes. A sobrevida percebida em um ano de análise foi de Alta 59 (96,72%) e somente 2(3,38%) foram a óbito. Destes pacientes que evoluíram ao óbito foram submetidos a TMOs por métodos distintos sendo um autólogo (sem comorbidades) e um alogênico, onde o paciente (possuía comorbidades DM e HAS) e realizou TMO haploidentico (50% compatível). **Conclusão:** De acordo com os resultados obtidos, foi possível observar que o transplante de medula óssea é uma estratégia terapêutica eficaz no alcance de um bom prognóstico junto as doenças onco-hematológicas supracitadas, fato este evidenciado devido ao alto índice de alta hospitalar percebida no período analisado.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.949>

KARYOTYPE ANALYSIS OF ADVANCED THERAPY SPECIMENS IN A ROUTINE CYTOGENETIC LABORATORY

MFMD Santos^a, RK Kishimoto^a, RMSO Safranauskas^a, AAC Coimbra^a, GSE Silva^a, JL Silva^a, RMA Paiva^a, MS Sielski^a, E Velloso^{a,b}

^a Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Albert Einstein (SBIBAE), São Paulo, SP, Brazil

^b Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP, Brazil

Objectives: Cytogenetic study is a prerequisite for the therapeutic use of cellular/advanced therapy products required by regulatory agencies (ANVISA). This aims to guarantee the safety and quality of the cells for clinical use, preventing the use of extensive cell manipulations with chromosomal alterations. In this study we evaluated the frequency of cytogenetic abnormalities in samples from advanced therapy services received at the laboratory between March/2015 and January/2023, also analyzing the cellular origin of the samples and the purpose of the test (treatment, research). **Material and methods:** Samples of cells to be used as an advanced therapy product were evaluated by conventional karyotyping, performed according to the standard technique for cultures of adhered and suspension cells, GTW banding and reported according to ISCN standards. **Results:** 167 samples were evaluated, some of them coming from the same individual or cell lineage due to the use of cells in different culture passages. 101 (60.5%) samples were received from our own institution and 66 (39.5%) samples were sent by external services. The evaluated cell type [and tissue origin] were: 95 (56.9%) mesenchymal [30 bone marrow (18.0%), 17 muscle (10.2%), 14 palate periosteum (8.4%), 14 adipocytes (8.4%), 13 umbilical cord (7.8%), 7 tooth pulp (4.2%)], 17 (10.2%) NK cells [umbilical cord blood], 12 (7.2%) chondrocytes [cartilage], 11 (6.6%) cell lineage [7 HEK293-3F6 (4.2%), 3 K562 (1.8%) and 1 OCI-AML2 (0.6%)], 10 (6.0%) iPSC [urine epithelial cells], 8 (4.8%) lymphocytes [peripheral blood], 7 (4.2%) renal cells [kidney], 6 (3.6%) CAR-T [peripheral blood] and 1 (0.6%) fibroblast. The application of cells was primarily designed for treatment [120 (71.9%)]: 39 (23.4%) chondral lesions and osteoarthritis, 37 (22.2%) urinary incontinence, 21 (12.6%) neoplasms hematological, 14 (8.4%) COVID lung injury and 9 (5.4%) cytomegalovirus – post HSCT; and for research [47 (28.1%)]: 19 (11.4%) culture validation and cell expansion, 11 (6.6%) cell authenticity, 10 (6.0%) neurological processes associated with Down syndrome and 7 (4.2%) chronic kidney disease. Among the samples designated for treatment, 87 (72.5%) samples presented a normal karyotype result, 5 (4.2%) normal karyotype with non-clonal alterations, 9 (7.5%) absence of metaphases and 19 (15.8%) karyotype with clonal alterations. Among the clonal alterations detected, 10 (52.6%) cases had trisomies, 7 (36.8%) structural alterations, 1 (5.3%) tetraploidy and 1 (5.3%) loss of the Y chromosome. Among the samples designated for research, all samples that showed complex karyotype 10 (66.7%) were cells originating from a cell lineage for the purpose of evaluating cell authenticity; the others had trisomies 3 (20.0%) and structural alterations 2 (13.3%). **Discussion:** Trisomies are the most frequently seen alteration in cultures from advanced therapy. It is assumed that chromosome gain can lead to selective advantage and clonal expansion. Cell lineages can undergo different genetic alterations throughout their passages, an inherent characteristic of immortalized cells. **Conclusion:** Extensive manipulation of cells and advanced therapy products can contribute to instability, which may increase the risk of cytogenetic alterations and tumorigenic potential, suggesting that products with clonal cytogenetic alterations should be discarded.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.950>

PERFIL DAS COLETAS DE CÉLULAS TRONCO EM NOVO SERVIÇO DE TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA NO RIO DE JANEIRO

J Martins ^a, KB Fonseca ^a, RS Mendes ^b

^a Grupo GSH, Brasil

^b Hospital Casa – Hospital de Câncer, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Objetivos: Avaliar as coletas autólogas realizadas no primeiro ano do serviço de Transplante de Medula Óssea (TMO) do Hospital de Câncer (HC) no Rio de Janeiro traçando um perfil dos pacientes envolvidos. **Material e métodos:** Estudo retrospectivo por meio de análise de prontuários dos pacientes internados para Transplante Autólogo de Medula Óssea no Hospital no período entre Janeiro de 2022 e Abril de 2023 que coletaram células tronco de sangue periférico mobilizado com GCSF e Plerixafor (somente em caso de falha de mobilização) após contagem mínima de 10 células CD34+/mm³ e colocação de cateter central. As coletas foram realizadas em máquina de fluxo contínuo (Optia®). **Resultados:** O Hospital realizou, no período, um total de 18 coletas em 15 pacientes. Destes, 33% (5) são do sexo masculino e 67% (10) do sexo feminino. Apenas 20% (3) dos pacientes necessitaram de mais de uma coleta para atingir o alvo desejado e 53% (8) utilizaram plerixafor para a mobilização. A doença com maior incidência entre as coletas foi Mieloma Múltiplo (73%) seguida por Linfoma não Hodgkin. A média de dias para a pega foi de 10,8 dias. **Discussão:** A maioria dos pacientes atingiu o alvo recomendado em apenas uma coleta agregando benefícios econômicos e clínicos já que a fase de condicionamento pode ser adiantada e o paciente é menos espoliado com menos sessões. Dos pacientes que necessitaram de nova coleta, um dos motivos foi a dose de GCSF utilizada que se encontrava abaixo de 10 mcg/Kg/dia. **Conclusão:** Os resultados encontrados no primeiro ano do novo setor de TMO do HC são compatíveis com os encontrados na literatura geral e reforçam alguns fatores preditivos positivos para boa coleta como dose de mobilização na faixa de 10 mcg/Kg de GCSF e máquina de fluxo contínuo de última geração assim como fatores preditivos negativos como determinadas doenças e determinados esquemas quimioterápicos que contribuem para mais de uma sessão de coleta necessária para atingir o alvo mínimo. No entanto, a grande maioria dos pacientes atingiu o alvo estabelecido apenas com uma coleta.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.951>

TRANSPLANTES DE CÉLULAS HEMATOPOIÉTICAS DA MEDULA ÓSSEA, SANGUE PERIFÉRICO E CORDÃO UMBILICAL: UMA COMPARAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DOS ÚLTIMOS 5 ANOS NO BRASIL

JA Ferreira, MEBS Canto, ACDB Gomes, FC Rosa, GS Zveibil

Universidade Cidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: Analisar as diferenças epidemiológicas das fontes de TMO, e fomentar mais estudos sobre suas indicações, eficiência e intercorrências. **Materiais e métodos:** Estudo ecológico de série temporal a partir da coleta de dados do Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/DATA-SUS). Foram estudados os transplantes CTH da MO, Sangue periférico, e proveniente do Cordão Umbilical e Placentário (SCUP) de 2018 a 2022 no Brasil. O trabalho incluiu a análise das fontes de transplante (allogênico e autólogo), regiões e valor gasto. Utilizou-se o meio de estatísticas descritivas para a análise do estudo. **Resultados:** O total de CTH obtidas de SP e MO nos anos estudados foi de 12.042, o qual foi dividido em: 8.537 do SP, com 73,8% autólogo, 6,2% allogênico e 3.505 transplantes de MO, sendo 53% allogênico aparentado, 27% autólogo, e 20% allogênico não aparentado. Ao comparar as duas fontes em relação às regiões, vemos que o TCTH autólogo de SP obteve a maior quantidade em todas as regiões. Em segundo e terceiro lugar, vem respectivamente o allogênico de SP aparentado e allogênico aparentado de MO na região Sul (n = 407 e 340), Centro Oeste (n = 52 e 20), e Nordeste (n = 383 e 141). Já na região Sudeste, ocorreu uma inversão dessas duas modalidades. Em seguida às outras fontes variam epidemiologicamente por região, se assemelhando apenas com a SCUP sendo a última fonte escolhida. O valor total gasto através do SP foi de aproximadamente 200 milhões, e o da MO foi de 260 milhões. Em relação aos anos, em 2020 o TCTH allogênico de SP aparentado ultrapassa as quantidades de allogênico de MO aparentado, ficando atrás do autólogo de SP. A obtenção de SCUP pouco variou ao longo dos anos estudados com o total de 23 casos, sendo 17 na região Sudeste e 6 na região Sul. **Discussão:** O SP tem sido utilizado amplamente como fonte de CTH para o TMO, dominando todas as regiões ao longo desses últimos anos. Em relação a segunda opção de fonte, é visto uma mudança epidemiológica nas regiões, como o Sudeste, que com maior quantidade populacional não seguiu as outras regiões ao ter como segunda principal fonte o allogênico de MO ao invés do allogênico de SP aparentado, impelindo discussões das premissas dessa preferência, visto o gasto público da mesma. Outro fato, são os números poucos expressivos de SCUP, já que sua utilização é uma alternativa terapêutica viável e em expansão no Brasil e no restante do mundo, apesar de suas limitações e da necessidade de ampliação das pesquisas nesta área. **Conclusão:** É evidente a necessidade de mais estudos e pesquisas nessa área para que profissionais possam se respaldar na correta escolha de fonte para o TMO, levando em consideração a individualização do tratamento e outros aspectos, como: estado e agressividade da doença, características do receptor e doador, fatores de risco, doença do enxerto-contra-hospedeiro, recidivas e custo total.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.952>

ANTI-CD19 CARs ARMED WITH NK RECEPTOR-DERIVED ACTIVATION DOMAINS DEMONSTRATE TO IMPROVE CAR-NK ANTITUMOR EFFECTOR FUNCTION AND ARE DIFFERENTIALLY ENHANCED BY DASATINIB

MHD Santos^a, JTC Azevedo^b, RN Silvestre^a, RDT Calado^a, DT Covas^a, V Picanç-Castro^a

^a Hemocentro Regional da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brazil

^b Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil

Natural Killer (NK) cells represent a cytotoxic group of cells that play important roles in immune surveillance and antitumor activities. They mediate the death of target cells through activating receptors in a Human Leukocyte Antigen (HLA)-unrestricted manner. NK cells can be obtained from a wide variety of allogeneic sources, opening roads for the development of a well-characterized and off-the-shelf product. As a result, these cells have become an attractive source for cancer immunotherapy. The most recent application of NK cells in immunotherapy is through the generation of CAR-NK cells, which are redirected to specific cancer epitopes. The co-stimulatory region of CARs used to generate CAR-NK cells are primarily derived from those developed to activate T-cells, therefore, it may not be well suitable to properly activate NK cells to make them exert their full cytotoxic potential. In this context, we developed new CAR constructs combining in their stimulatory regions molecules that naturally are involved in NK activation and compared with the commonly used 4-1BB-CD3 ζ based CAR, aiming to improve effector functions of CAR-NK cells. It is described the capacity of Tyrosine Kinase Inhibitors (TKI) to improve NK cells cytotoxic function, therefore, in combination with the new CARs, we assessed the treatment of CAR-NK cells with the TKI Dasatinib to enhance CAR-NK effector function in the context of antitumor activity. NK-92 cells were lentivirally transduced with viral particles containing the coding sequences of 4th generation anti-CD19 CARs, named: A (4-1BB-CD3 ζ), B, C and D. Then, the CAR⁺ cells were FACS-sorted based on the same fluorescence intensity in order to generate populations with equal CAR presence on the cell membrane. Next, cytotoxicity, degranulation and cytokine production were assessed in co-culture assays against CD19-expressing Nalm-6 or Raji (leukemia and lymphoma, respectively) cell lines. For Dasatinib treatment, the CAR-NK cells were incubated for 24 hours with 10nM of the inhibitor or DMSO as control and then the cells were washed and co-culture assays were performed against Nalm-6 and Raji cells. Using flow cytometry based cytotoxicity assay, CAR-NK cells demonstrated higher killing capacity against either Nalm-6 and Raji cells in all different effector:target ratios, compared with non-transduced NK-92 cells. This

higher cytotoxicity was corroborated by the increase in CD107a detection on the cell surface of CAR-NK cells (degranulation). This robust cell activation resulted in higher production of the pro-inflammatory cytokines IFN- γ and TNF- α compared with non-transduced cells. The effector functions against Nalm-6 performed by the cells carrying the CARs C and D demonstrated to be superior compared with CARs A and B. However, when the target was Raji cells, there were no differences between the constructions. Strikingly, the treatment of the CAR-NK cells with Dasatinib enhanced almost 40% in cell cytotoxicity against Raji cells. Interestingly, considering assays against Nalm-6 cells, only the cells expressing CARs C and D demonstrated enhancement in effector functions, probably due the differences in the activation domains, with an augment of about 50% in cell cytotoxicity, and higher degranulation and cytokine production compared to cells expressing CARs A and B. Taken together, these findings indicate that the use of NK-specific molecules in the CAR stimulatory domain augments the effector function potency of NK-92 cells. Furthermore, the utilization of the Src kinase inhibitor Dasatinib appears to further amplify the antitumor activity of CAR-NK cells in a CAR-specific manner.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.953>

MOTIVOS DE DESCARTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOIÉTICAS CRIOPRESERVADAS

MC Mendonça, FS Ghaname, TFN Araújo, ML Puls, MC Braga, NCN Lima, VRH Nunes, VS Freitas, EM Almeida, C Almeida-Neto

Serviço de Hemoterapia do DASA Hospital Nove de Julho, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: O desenvolvimento de técnicas que permitiram a criopreservação de Células Progenitoras Hematopoéticas (CPH) para uso futuro foi o fundamento básico para desenvolvimento do Transplante de Células Progenitoras Hematopoéticas (TCTH). A eficiência da criopreservação e manutenção de células criopreservadas por longos períodos já estão bem estabelecidas, entretanto, há necessidade de otimização do armazenamento, com adoção de medidas para manter em estoque somente as unidades que realmente têm expectativa de utilização. Rotinas para manejo e descarte de CPH necessitam ser implementadas, embora um consenso do tempo ideal ou tempo máximo de manutenção do armazenamento ainda não esteja bem estabelecido. **Objetivo/método:** Apresentar nossa rotina para avaliação de manutenção de células criopreservadas, de forma a otimizar o armazenamento e estabelecer condutas para o descarte de CPH, já prevendo os possíveis motivos de descarte no momento da coleta de células. Avaliamos os motivos de descarte de CPH coletadas em nosso serviço, no período de janeiro de 2014 a 30 de junho de 2023, por meio da análise retrospectiva das autorizações para descarte. **Resultados:** No período de janeiro de 2014 a julho de 2023 foram realizados descarte de CPH criopreservadas de 71 pacientes. Em nossa análise, verificamos descarte de 64 pacientes (90,2%) devido ao óbito do receptor, tivemos

três descartes (4,2%) por mudança de programação do paciente (suspensa a realização de TCTH), dois descartes (2,8%) por impossibilidade de contato com o paciente (armazenamento de CPH superior a 10 anos). Tivemos um descarte (1,4%) por número insuficiente de células e um descarte (1,4%) por cultura positiva para fungo. Não ocorreu descarte por ruptura de cadeia do frio ou unidades acidentadas ou baixa viabilidade detectada após o armazenamento. **Conclusão:** O óbito foi a principal causa de descarte em cerca de 90% dos pacientes, seguido por mudança na programação do paciente. Uma verificação anual do status do receptor é realizada, de forma a identificar aqueles pacientes que ainda podem se beneficiar do transplante. Definir critérios para descarte de unidades autólogas e alogênicas, quando os pacientes não mais necessitarem destas células, ou quando houver causas que impliquem em sua indisponibilidade, é parte importante do processo de terapia celular. Estas possibilidades devem ser abordadas no momento da coleta destas unidades, podendo já ser previstas no termo de consentimento de coleta por aférese e em contratos de armazenamento.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.954>

AValiação de Eficácia do Transplante de Medula Óssea Através da Citogenética e da Citometria de Fluxo em Pacientes Oncohematológicos do Estado do Ceará

MLRR Borges^a, RSM Laranjeira^a, LFB Nogueira^a, MGB Fernandes^a, LEM Carvalho^a, FBD Filho^b

^a Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará (HEMOCE), Fortaleza, CE, Brasil

^b Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), Fortaleza, CE, Brasil

O Transplante de Células Tronco Hematopoética (TCTH) é parte fundamental da terapia curativa para pacientes oncohematológicos. Contudo, a taxa de recidiva da doença pós TCTH é bastante variável. Sendo assim, é de extrema importância a análise de doença residual mínima e anormalidades citogenéticas residuais nesses pacientes pós TCTH para avaliação da eficácia do transplante, possibilitando condicionamento terapêutico eficaz. Logo, este estudo tem como objetivo avaliar a presença de anormalidades citogenéticas residuais e doença residual mínima em pacientes oncohematológicos do Centro de Hematologia e Hemoterapia do Estado do Ceará (HEMOCE) que passaram por transplante de medula óssea, através da análise de cariótipo com bandeamento G, Hibridização *in situ* Florescente (FISH) e imunofenotipagem por citometria de fluxo. No período de out/2021 à jun/2023 foram recebidos e analisados 32 pacientes, que passaram por TCTH, tendo 22 (68,7%) recebido transplante de doadores de sexo oposto e 10 (31,3%) recebido de doadores do mesmo sexo. Destes, nove eram portadores de Leucemia Mieloide Aguda (LMA), 12 eram portadores de Leucemia Linfóide Aguda de linhagem B (LLA-B), um era portadores de Leucemia Linfóide Aguda de linhagem T (LLA-T), três de Leucemia Mieloide Crônica (LMC), um de

Leucemia Linfóide Crônica (LLC), um de leucemia indiferenciada, dois de Anemia com Excesso de Blastos em Transformação (AREB-T), um de anemia aplástica, um linfoma de Hodgkin e um portador de mielofibrose. As primeiras análises citogenéticas por bandeamento G mostraram que 13 (40,6%) pacientes apresentavam quimerismo completo, 7 (21,8%) apresentavam quimerismo parcial e 11 (34,3%) apresentaram cariótipo alterado. A avaliação pelo método de FISH, utilizando a sonda SHOX, está em andamento e até o momento foi realizado em dois pacientes do total de casos que receberam transplante de doadores do sexo oposto, sendo possível observar nestes casos a concordância com o cariótipo. Em relação a análise de DRM por citometria de fluxo apenas um paciente apresentou DRM positiva para LMA (cariótipo deste paciente apresentava alterações numéricas), um caso apresentou DRM inconclusiva (cariótipo apresentou presença de cromossomo marcador) e seis casos não realizaram pesquisa para DRM. Dez casos que possuíam cariótipo alterado apresentavam DRM negativa. A LLA-B foi a leucemia que apresentou menor taxa de resposta ao TCTH, tendo 8 (66,6%) dos 12 pacientes apresentando cariótipo com anormalidades genéticas residuais pós TCTH. Apesar de um número amostral ainda pequeno, evidenciou-se a importância da realização de técnicas combinadas de citogenética clássica e molecular, combinada com citometria de fluxo na avaliação de eficácia do TCTH. Além disso, destaca-se a importância da realização da FISH em casos com doador e receptor de sexo oposto, principalmente quando não é possível a realização da análise molecular de quimerismo.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.955>

DETERMINANTES CLÍNICOS DE MORTALIDADE PRECOCE APÓS TRANSPLANTE ALOGÊNICO DE MEDULA ÓSSEA PARA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EM UM REGISTRO MULTICÊNTRICO BRASILEIRO

DN Cysne^a, WF Silva^b, MN Kerbauy^c, I Colturato^d, ACA Maia^e, L Tucunduva^e, GMN Barros^f, VR Colturato^d, N Hamerschlag^c, V Rocha^{a,g}

^a Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

^b Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP, Brasil

^c Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil

^d Hospital Amaral Carvalho, Jaú, SP, Brasil

^e Hospital Sírio Libanes, São Paulo, SP, Brasil

^f Hospital de Amor – Hospital de Câncer de Barretos, Barretos, SP, Brasil

^g Laboratório de Investigação Médica em Patogênese e Terapia dirigida em Onco-Imuno-Hematologia da Faculdade de Medicina do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: O Transplante Alogênico de Células-Tronco (TCTH) é uma terapia potencialmente curativa para Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA). Um grande desafio continua sendo a Mortalidade Relacionada ao Transplante (TRM), embora a taxa de mortalidade tenha diminuído. Nos países em desenvolvimento, pesquisas anteriores sobre TCTH destacaram que a mortalidade precoce está relacionada a resultados clínicos inferiores. É crucial identificar os fatores envolvidos na mortalidade precoce para melhores desfechos e cura. Diante disso, este estudo tem como objetivo investigar os fatores de risco associados à mortalidade precoce após TCTH para LLA em centros brasileiros. **Métodos:** Trata-se de uma coorte retrospectiva de pacientes com LLA ou ambígua leucemia de linhagem acima de 16 anos que realizaram o primeiro TCTH em 5 centros brasileiros entre janeiro de 2007 e dezembro de 2017. A Mortalidade Precoce (MP) foi definida como morte dentro de 100 dias a partir do TCTH. A análise multivariada foi realizada por meio de regressão logística, baseada no critério de informação de Akaike para seleção do modelo. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. **Resultados:** 275 pacientes foram incluídos, a mediana de idade foi de 31 anos e 58,5% eram do sexo masculino. O cromossomo Ph foi relatado em 35% e a maioria dos pacientes estava em primeira remissão completa (66%). Doador aparentado HLA-idêntico (MSD), doador não-aparentado HLA idêntico (MUD), doador não-aparentado com Mismatch (MMUD), doador haploidêntico, e cordão umbilical foram relatados em 53%, 19%, 9%, 19% e 5%, respectivamente. A mediana de idade dos doadores foi de 31 anos e 54,4% eram do sexo masculino. A taxa de MP foi de 24,4%. Na análise univariada, os fatores que estiveram estatisticamente relacionados a MP foram: fonte de células ($p < 0,001$), KPS basal ($p = 0,03$), sexo (feminino vs. masculino, 16,7 vs. 27,9%, $p = 0,03$), status Ph-positivo ($p = 0,03$), doença refratária ($p = 0,015$), fonte de sangue de cordão umbilical ($p = 0,01$) e idade do doador ($p = 0,08$). Não houve diferença entre as taxas de MP comparando os centros públicos e privados (24,5 vs. 19%, $p = 0,463$). O melhor modelo multivariado incluiu gênero, estado de Ph, tipo de doador e idade do doador como variáveis finais para MP. Nesta coorte, o status Ph-positivo (OR = 2,83), a idade do doador (OR = 1,05) e o uso de MUD (OR = 3,68) foram independentemente associados à MP. Em relação à causa de MP, 69% foram relacionados à infecção, e 19,5% a DECH agudo. A MP foi maior em pacientes Ph-positivos sem remissão molecular importante (BCR-ABL $\geq 0,1\%$ – 40% vs. 3,6%, $p = 0,008$). A incidência cumulativa de DECH aguda no dia 100 foi de 48,3% pela análise competitiva. Apenas 3 de 62 mortes no grupo MP foram devido à recidiva da doença. As demais mortes foram secundárias à infecção bacteriana (52%), seguido por DECH aguda (17,8%) e infecção fúngica (8,9%). **Conclusão:** Este estudo representa a maior análise no Brasil para avaliar precocemente a mortalidade nesse grupo de pacientes. Embora as características gerais dos pacientes foram semelhantes a análises prévias, a taxa de MP deste estudo foi maior do que em outras coortes. Notavelmente, fatores relacionados ao transplante, como a idade e o tipo do doador, além do status Ph-positivo, foram associados com MP, superando fatores previamente conhecidos como intensidade de condicionamento e o uso de TBI. Esses achados podem ajudar a melhorar a seleção de doadores no Brasil.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.956>

SETE ANOS DE EXPERIÊNCIA DO SERVIÇO DE TRANSPLANTE AUTÓLOGO DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU (HCFMB) – UNESP

IA Campinas, RO Coelho, BB Arnold, MT Souza, LP Menezes, BB Cal, ME Pelicer, TSP Marcondes, LO Cantadori, RD Gaiolla

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (HCFMB–Unesp), Botucatu, SP, Brasil

Introdução: Apesar do surgimento de novas terapias-alvo, o Transplante de Medula Óssea (TMO) permanece parte integrante do cuidado em diversas doenças Onco-Hematológicas. O Serviço de TMO do HCFMB atua desde 2016, com a modalidade de Transplante Autólogo de Medula Óssea (TCTH-auto). O presente trabalho objetiva analisar dados dos transplantes realizados até o momento. **Métodos:** Análise retrospectiva dos dados de todos os pacientes submetidos a TCTH-auto entre junho/2016 e março/2023. **Resultados:** 121 pacientes submetidos ao TCTH-auto, idade mediana de 53 anos (19–71). Destes, 69 homens (57%), 28 (23%) procedentes de Botucatu, 91 (75%) do interior paulista e 2 de outros estados. Diagnóstico primário: 54,5% Mieloma Múltiplo (MM); 21% Linfoma de Hodgkin (LH); 19% Linfoma Não Hodgkin (LNH) – predominando Difuso de Grandes Células B e Manto; demais incluíram Leucemia de Células Plasmocitárias, Tumor de Células Germinativas e Amiloidose AL. Mobilização em 98,4% dos casos com G-CSF (destes 43% em associação à Vinorelbina e 3% à Plerixafor). Mediana da coleta de CD34 foi de $4,71 \times 10^6$ células/kg e 96 (79%) pacientes necessitaram apenas uma aférese. A mediana de pega de neutrófilos e plaquetas foi de 12 dias. As internações hospitalares levaram em média 23 dias (13–58). Durante a internação foram realizadas em média 3 plaquetaféreses e 2 concentrados de hemácias por paciente. Vias alternativas de nutrição (enteral e parenteral, usadas em 46% dos pacientes) foram majoritariamente indicadas por inapetência após o transplante (79%) ou por mucosite (33%). O tempo médio de uso dessas vias foi de 8 dias. Ao total, ocorreram 6 óbitos (4,8%) durante o TMO (1 sangramento alveolar, 2 COVIDs, 3 por sepse) e mais 2 óbitos até D+100, ambos por progressão precoce de doença. Resposta completa no D+100 foi observada na maioria dos casos (56% MM, 68% LH e 74% LNH). **Discussão:** No Brasil, o TMO é realizado em 14 estados e predomina em São Paulo. Em 2022, foram realizados 3991 transplantes, sendo 2529 autólogos (63,3%). Segundo portal público da Associação da Medula Óssea, dados coletados desde 2019 apontam que, no Brasil, a maioria dos TCTH-auto são em homens (58,7%) e com diagnóstico primário de MM, seguido por LNH e LH. Tempo de internação médio nacional é de 21 dias e a principal causa de óbito foi a doença primária (46,2%), seguido por infecção (35,5%). As infecções relacionadas ao transplante são uma das principais causas de morbimortalidade, sejam bacterianas, virais e/ou fúngicas e a pandemia do COVID-19 mostrou-se um desafio a mais nesse contexto. De acordo com os dados levantados em 7 anos de funcionamento do serviço, os indicadores se assemelham aos dados nacionais, porém com maior prevalência de LH como a segunda principal indicação do TMO e maior taxa de infecção

como causa de mortalidade relacionada ao procedimento, em detrimento da progressão de doença. Um dado muito particular do serviço é o maior número de pacientes que utilizaram vias alternativas de nutrição, principalmente por ingestão insuficiente de dieta. **Conclusão:** O presente trabalho demonstra resultado geral positivo do serviço de TMO autólogo do HC-FMB. A análise de dados históricos é fundamental para autoconhecimento e aprimoramento do serviço, contribuindo para a discussão de políticas internas e de investimentos no setor.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.957>

HIDROXIETILAMIDO 6% (VOLUVEM) PARA DESERITROCITAÇÃO DE MEDULA ÓSSEA NO TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS

MRA Gomes^a, AS Ramos^a, ACL Alves^a, G Zamperlini^a, FF Hirose^a, PGG Granja^a, CMV Alferi^a, V Quintiliano^a, A Seber^{a,b}, OMWO Félix^a

^a Grupo de Apoio ao Adolescente e à Criança com Câncer (GRAACC), São Paulo, SP, Brasil

^b Hospital Samaritano Higienópolis (UHG), São Paulo, SP, Brasil

No transplante alogênico de Medula Óssea (MO), quando há incompatibilidade ABO maior é necessário a deseritrocitação, a fim de evitar reações transfusionais graves e hemólise. Uma maneira eficaz é através da centrifugação com adição do Hidroxiethylamido (HAES) 6% – Voluven[®]. O objetivo deste estudo é descrever a eficácia da deseritrocitação de MO utilizando HAES 6% – Voluven[®] em um Centro de Processamento Celular (CPC). **Pacientes e métodos:** Avaliação retrospectiva dos dados do CPC e do prontuário eletrônico de quarenta e cinco doadores e seus receptores no período de janeiro de 2017 a junho de 2023. As unidades de MO foram coletadas em centro cirúrgico, através de punções na crista ilíaca posterior. Após a coleta, as bolsas foram encaminhadas ao CPC e foram retiradas alíquotas para o controle de qualidade. Foi realizado ajuste do hematócrito para valor $\leq 25\%$ com adição de solução fisiológica, quando necessário. Após o ajuste, foi adicionado HAES 6% Voluven[®] na proporção 1:8. As bolsas foram centrifugadas na posição invertida a 1700 rpm ou 840g, 5 minutos, temperatura ambiente, sem freio. As hemácias foram depletadas lentamente e, posteriormente, retiradas alíquotas para avaliação da recuperação das células linfomononucleares. **Resultados:** Foram realizadas 45 coletas de MO para 46 receptores (uma unidade foi fracionada para dois gêmeos), 22 Não Aparentados (NAP) e 24 aparentados. Foram 41 pacientes pediátricos, com mediana de idade de 9 anos (1–22), mediana de peso de 28 kg (8–78) e 22 pacientes do sexo masculino. Cinco adultos tiveram mediana de idade de 19 anos (17–46), mediana de peso de 66 kg (41–94), 4 pacientes do sexo feminino. Trinta e quatro pacientes tinham doenças hematológicas malignas, 10 não malignas e 2 tumores sólidos. Os resultados dos procedimentos estão descritos em mediana e variação. Na fase pré deseritrocitação, o volume foi de 853 mL

(347–1925), Hematócito (Hct) 30% (19–41), células nucleadas totais de 22×10^9 (7–48), células linfomononucleares totais de 8×10^9 (1–16) e granulócitos totais 13×10^9 (3–34). Após a deseritrocitação, a mediana de volume foi de 833 mL (222–1704), Hct de 10% (6–24), células nucleadas totais de 19×10^9 (6–42), células linfomononucleares totais 8×10^9 (1–13) e granulócitos totais 11×10^9 (2–30). A recuperação das células nucleadas totais foi de 89% (60–100), recuperação linfomononuclear foi de 93% (67–100), recuperação dos granulócitos foi de 86% (50–100) e a redução do hematócrito foi de 66% (23–100). **Conclusão:** A deseritrocitação realizada com HAES 6%-Volumen® foi um procedimento seguro que permitiu a redução do hematócrito com excelente recuperação das células linfomononucleares.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.958>

OPORTUNIDADES PARA MELHORAR O ACESSO AO TRANSPLANTES DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS (TCTH) PEDIÁTRICO

CM Lustosa^a, CMV Alferi^a, ASS Ibanez^a, CMM Parrode^a, LL Quintino^a, LDS Domingues^a, MGAD Matos^a, G Zamperlini^a, MF Cardoso^a, A Seber^b

^a Grupo de Apoio ao Adolescente e à Criança com Câncer (GRAACC), São Paulo, SP, Brasil

^b SBTMO – Grupo de TMO Pediátrico SBTMO/SOBOPE, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: O Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas (TCTH) é uma modalidade terapêutica que pode beneficiar muitos pacientes com diferentes doenças. No entanto, existem limitações que podem atrasar o tratamento ou impedir que a criança seja transplantada. Assim, é essencial avaliar os motivos mais importantes para identificar oportunidades de melhorar os processos e aumentar o acesso ao TCTH. **Objetivo:** Identificar os principais fatores que dificultam o acesso ao TCTH. **Método:** Estudo de coorte retrospectivo de pacientes encaminhados para TCTH em um centro pediátrico, mas que não foram transplantados. **Resultados:** De dezembro de 2022 a maio de 2023, 119 pacientes foram encaminhados para TCTH, mas 60 (50%) deles não foram transplantados. Estes últimos eram 55% pacientes do sexo masculino, com idade mediana de 6,5 anos (1–20). Quanto à doença de base, apresentavam leucemias agudas (33%), linfomas (5%), tumores sólidos (18%), doença falciforme (17%), anemia aplásica grave (13%), outras doenças não malignas (13%). O encaminhamento mais comum foi para TCTH alogênico (78%). Após a revisão desses 60 casos, oito crianças (13,3%) tiveram a história cuidadosamente revisada e ambas as equipes médicas concordaram que o TCTH não estava indicado naquele momento; sete (13,5%) foram encaminhados para outro centro de transplante. Dentre os fatores que contribuíram para que 45 (38%) pacientes não chegassem ao TCTH, notou-se que a principal causa foi a indisponibilidade/inadequação do doador (25%), a doença já havia progredido antes do TCTH (22%), os receptores estavam inaptos (22%) devido à sorologias positivas, necessidade de tratamento

odontológico extenso, infecções, necessidade de dessensibilização devido ao painel anti-HLA positivo e HbS elevado com necessidade de transfusões de troca pré-TCTH, óbito (16%), ausência de resposta do médico solicitante (13%) e falta de aprovação da seguradora (2%). A inépcia dos doadores reforçou a necessidade de um doador reserva sempre que possível. A evolução da doença, a inaptidão do receptor e o óbito revelam a necessidade do encaminhamento precoce para os centros transplantadores e de um atendimento integral, para que o paciente e seus familiares possam ser atendidos em todas as suas necessidades, pois outros fatores além da doença de base também podem ter impacto no atraso do tratamento. **Conclusão:** Observamos que metade dos pacientes encaminhados não poderia realizar o TCTH, mostrando a complexidade desse acesso e destacando fatores extrínsecos que corroboram para tais limitações. Assim, é de extrema importância a existência de políticas públicas que garantam o acesso de todos os pacientes com indicação de TCTH.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.959>

UNRELATED ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION (HSCT) WITH CLASS I ANTIGENIC MISMATCH WITH IN VIVO POST-TRANSPLANT CYCLOPHOSPHAMIDE (PT-CY) FOR GRAFT VERSUS HOST DISEASE (GVHD) PROPHYLAXIS: PROMISING STRATEGY TO TRANSPLANT PATIENTS WITH NON-MALIGNANT GENETIC DISEASES

CMMSS Parrode, AS Ibanez, CM Lustosa, V Varjão, LL Quintino, LDS Domingues, MGAD Matos, G Zamperlini, RV Gouveia, A Seber

Grupo de Apoio ao Adolescente e à Criança com Câncer (GRAACC), São Paulo, SP, Brazil

Introduction: Despite the progress in Haploidentical Stem Cell Transplantation (HSCT), many patients do not have a suitable healthy family donor. Transplants from matched unrelated donors would be ideal, but they are not available to most patients. One emerging treatment option is to use mismatched unrelated donors with PT-Cy to avoid GVHD, especially in patients with non-malignant diseases. Diamond Blackfan Anemia (DBA) is caused by a defect in erythropoietic progenitors, resulting in severe anemia of very early onset, usually before the first year of life. First-line treatment options for DBA are regular red blood cell transfusions, iron chelation, and corticosteroids, but only 40% of the patients respond to the latter. Thus, allogeneic HSCT is the only curative treatment for the hematological manifestations of this disease. The main difficulty is to identify a healthy HLA-identical donor, what limits the access of many patients to this curative therapy. **Objective:** To describe the strategy using an unrelated donor with Class I antigenic HLA incompatibility and PT-Cy to prevent GVHD. **Method:** The best available donors are chosen in a regular meeting with the Institute of

Immunogenetics (IGEN) team, in which all haploidentical family members are considered, with corresponding ABO typing, age and weight, as well as the national and international donor searches. The anti-HLA panel is always considered. Conditioning regimens are chosen based on the Pediatric BMT Group of the SBTMO consensus. GVHD prophylaxis with PT-Cy, mycophenolate mofetil and cyclosporine are used in haploidentical transplants and, more recently, also for mismatched unrelated donors. The preferred graft source is always the bone marrow, except in extreme conditions with an expected increased chance of graft failure. **Result:** A 1 year and 6 months baby girl was diagnosed with DBA at the age of 2-months of life. She remained transfusion-dependent after two steroid cycles. No HLA-compatible related or unrelated donor was found. A 38-year-old unrelated male donor was chosen, with compatible ABO typing and two HLA mismatches, antigenic incompatibility in the A locus and a permissive DP mismatched (HLA 10×12). Conditioning was based on the SBTMO 2021 consensus, with Busulfan, Fludarabine and ATG. Due to the A mismatch, GVHD prophylaxis included PT-Cy, MMF and CsA. After a fresh bone marrow graft, she had neutrophilic engraftment on D+18 and platelet engraftment on D+28. She had no important side effects and was discharged from the hospital on D+21. On D+29 she was admitted with bloody diarrhea due to adenovirus and developed upper respiratory infection due to Parainfluenza. The child currently remains on cyclosporine, with no signs or symptoms of GVHD, with complete chimerism and good graft function. **Conclusion:** The use of PT-Cy may overcome class I mismatches in the unrelated donor setting and expand the donor pool and the results of these transplants.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.960>

THE ROLE OF A DIRECT COMMUNICATION CHANNEL BETWEEN PATIENT/FAMILY AND THE TRANSPLANT TEAM

ASS Ibanez, CM Lustosa, CMM Parrode, LL Quintino, LDS Domingues, MGAD Matos, G Zamperlini, RV Gouveia, VC Ginani, A Seber

Grupo de Apoio ao Adolescente e à Criança com Câncer (GRAACC), São Paulo, SP, Brazil

Introduction: Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) is a complex procedure in which patients and their families are faced with several challenges. The patient/family need constant support and clarification of the entire HSCT process. The contact with the professionals through fix telephone numbers and/or e-mail can be very challenging. Many issues can also be resolved with direct communication instead of transportation to the medical center, that is expensive and time consuming. Communication strategies between patient/family and team can help in the early management of patient/family needs. WhatsApp is the most popular instant messaging social network among Brazilians and completely free if used with an open Wi-Fi access. In October, 2021, a new communication tool was implemented in the HSCT service, a cellular telephone with WhatsApp that is used daytime by

nurse practitioners and at night by one of the attending physicians. All patients and their families have direct access to the team through this WhatsApp number. **Objective:** To analyze the use of the “on-call WhatsApp” by patients and by the healthcare team in all stages of HSCT. **Method:** Retrospective analysis of all contacts made by the patients/families. **Results:** From October 09, 2021 to March 16, 2023, 451 contacts were made through our WhatsApp: 68% of the messages were from patient/family, 28% from the team to patient/family and 4% from the physician referring the patient to the HSCT service. The reasons for contact of patients/families were 52 (12%) HSCT-related complications, 32 (7%) medical appointment, 29 (6%) requests summary, 21 (5%) clarification about medications, 20 (4%) about post-HSCT vaccination, 19 (4%) about test results, 15 (3%) about COVID PCR, 14 (3%) request of prescriptions, 12 (3%) questions regarding pre-HSCT, 11 (2%) regarding the donor, 11 (2%) regarding the insurance, and 11 (2%) regarding the Respiratory Unit. The most common symptoms reported using the WhatsApp were gastrointestinal 15 (29%): diarrhea, vomiting, nausea, abdominal pain and inappetence. All patients who sent messages had and answer from the team for prompt management of the clinical problems. **Conclusion:** This is an excellent option for prompt communication with the patients, avoiding several unnecessary visits. Patients, physicians and nurse practitioners continuously use the “on-call WhatsApp” pre and post appointments. It is also a very valuable tool to reach out patients for the post-HSCT follow-up.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.961>

TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS EM PACIENTES COM LINFOMA DO MANTO EM PRIMEIRA REMISSÃO: ANÁLISE RETROSPECTIVA DOS CASOS DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO

JVA Duarte^a, CASA Dalva^a, HAM Segundo^b, FBD Filho^a, VBG Praxedes^a, ALS Oliveira^a, ABTMD Santos^a, LVM Fernandes^a, PRB Menezes^a, FB Duarte^b

^a Faculdade CHRISTUS, Fortaleza, CE, Brasil

^b Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil

Introdução: O Linfoma de Células do Manto (LCM) é um subtipo incomum e agressivo do grupo de linfomas não-Hodgkin, não sendo considerado uma doença homogênea, mas sim uma entidade com variado espectro de apresentação clínica e molecular. Atualmente, existem diversas opções de tratamento disponíveis que atingem uma melhor resposta e consequente aumento da sobrevida global; como: quimioterapia, imunoterapia, Transplante de Células-Tronco (TCTH) e anticorpos biespecíficos. Dentre elas, faz-se necessário citar o TCTH que é indicado em primeira remissão nos pacientes portadores de Linfoma do Manto considerados elegíveis. Nesse âmbito, o objetivo deste estudo é compilar dados referentes aos 14 pacientes que foram submetidos ao TCTH

autólogo no Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), localizado em Fortaleza-CE a fim de sedimentar a importância do TCTH autólogo como terapia com potencial curativo para o LCM. **Materias e métodos:** Para este estudo, foi realizada uma análise retrospectiva com dados oriundos da internação e de consultas ambulatoriais de pacientes com diagnóstico de LCM que foram submetidos ao TCTH autólogo entre 2019–2023. Foram coletados dados como: gênero, idade média, regimes de condicionamento, estadiamento ao diagnóstico, mortalidade e comorbidades. **Resultados:** A partir da coleta de dados, foram avaliados 14 pacientes, com uma idade média de 52,8 anos, variando entre 39 e 68 anos, com uma importante predominância do sexo masculino (87%) e uma pequena participação do sexo feminino (13%). No âmbito das comorbidades, 14% destes pacientes eram portadores de HAS e 7% possuíam Diabetes mellitus. O regime de condicionamento LACE (Lomustina, Citarabina, Ciclofosfamida e Etoposide) foi utilizado em 93% dos transplantados e 7% (1 paciente) realizou condicionamento com o regime BUMEL (Bussulfano e Melfalano), pois era portador de doença renal crônica dialítica. Até a presente data, 2 pacientes evoluíram a óbito, e 1 paciente teve recaída cerca de 2 anos após o transplante autólogo, sendo submetido a transplante alogênico aparentado com remissão completa. **Discussão:** Nesse cenário, vale destacar uma prevalência importante de pacientes do sexo masculino (87%), de meia idade (média de 52,8 anos) que, por estarem aptos, foram submetidos ao TCTH após a primeira remissão. Todos os pacientes obtiveram resposta completa ao TCTH; solidificando dados da literatura em que demonstram o TCTH como opção terapêutica com potencial de cura e aumento da sobrevida global para pacientes elegíveis, em primeira remissão após quimioterapia de indução. A taxa de mortalidade tardia de aproximadamente 13% não foi relacionada ao procedimento, e a taxa de recaída de 7% caracteriza o TCTH como opção terapêutica efetiva e com baixa taxa de complicações. **Conclusão:** O LCM é um linfoma não-Hodgkin de manifestação heterogênea, podendo apresentar um comportamento agressivo e devastador. Nesse mesmo sentido, faz-se necessário um arsenal de possibilidades terapêuticas, como o TCTH, que possibilitem o aumento da sobrevida global e possível cura nesse subgrupo de pacientes. No entanto, são necessários estudos com maior número de pacientes e maior tempo de observação para melhor caracterização da resposta desta neoplasia ao TCTH autólogo.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.962>

CONTAMINAÇÃO MICROBIOLÓGICA EM PRODUTOS DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOIÉTICAS E MONONUCLEARES: ANÁLISE DE 631 CASOS

BCC Oliveira, AB Castelhana, NMF Alves, LS Santos, NRS Remigio, M Valvasori, AM Souza, LFF Dalmazzo

Laboratórios de Criopreservação – Grupo Gestor de Serviços de Hemoterapia (Grupo GSH), Brasil

Introdução: Há grande preocupação acerca da contaminação microbiológica de produtos de Células Progenitoras Hematopoéticas (CPH) e Células Mononucleares (CMN) obtidas de Sangue Periférico por aférese ou diretamente da Medula Óssea. A contaminação pode ocorrer em diversos pontos críticos, desde a coleta até o processamento e infusão. As consequências clínicas não são totalmente conhecidas (Vanneaux, V. et al., 2007). **Objetivo:** Analisamos a contaminação microbiológica de 631 produtos de CPH e CMN processados nos Laboratórios de Criopreservação do Grupo GSH, nas cidades de São Paulo, Natal e Brasília, e seu desfecho clínico após a infusão. **Material e métodos:** Foram avaliadas as coletas de CPH e CMN processadas nos Laboratórios de Criopreservação do Grupo GSH, em São Paulo, Natal e Brasília, no período entre Março de 2021 a Julho de 2023. **Resultados e discussão:** Fizeram parte do estudo 631 produtos processados. No laboratório de São Paulo, houve 293 processamentos e apenas 2 produtos com contaminação microbiana, sendo 1 produto de 2021 de CPH de sangue periférico (2º dia de coleta), doador autólogo masculino, ainda sem infusão, Microrganismo (MO) identificado *Staphylococcus epidermidis*, somente a amostra PRÉ manipulação foi positiva. Em 2023 obtivemos o mesmo MO em ambas amostras PRÉ e PÓS manipulação, em coleta de CPH de sangue periférico, doador autólogo masculino, o produto foi criopreservado e infundido sem intercorrências. Vale ressaltar que as amostras das Soluções Crioprotetoras tiveram resultados negativos. No laboratório de Natal, foram processados 281 CPHs e CMNs e 5 produtos apresentaram contaminação microbiana, sendo 4 produtos de CPH de sangue periférico em 2022, doadores autólogos masculinos, MOs identificados *Staphylococcus epidermidis* (2) e *Staphylococcus aureus* (2), ambas amostras PRÉ e PÓS manipulação foram positivas. Dois pacientes receberam os produtos contaminados e não apresentaram complicações. Em 2023 obtivemos o MO *Enterobacter cloacae* nas amostras PRÉ e PÓS manipulação, em CPH de sangue periférico, doador autólogo feminino, o produto foi criopreservado e permanece armazenado. As amostras das Soluções Crioprotetoras também apresentaram-se negativas. Já em Brasília não houve nenhum caso de contaminação microbiana, 57 produtos foram processados, 31 de doadores masculinos e 26 femininos. **Conclusão:** De acordo com a literatura, cerca de 2,1% dos produtos de CPH e CMN apresentam culturas microbiológicas positivas (Kamble, R. et al., 2005). Nossos dados demonstraram menor incidência, de apenas 0,68% para São Paulo e 1,78% para Natal. Nos pacientes transplantados com estes produtos, as complicações clínicas relacionadas foram pouco ou nada significativas. Porém, a contaminação microbiológica continua sendo indesejada. A utilização de técnicas assépticas, procedimentos validados e padronizados e treinamento da equipe são etapas fundamentais para minimizar quaisquer tipos de contaminação e garantir a qualidade dos processos. Mesmo que a maioria dos MOs isolados não tenham sido considerados altamente patogênicos, o uso de antibióticos profiláticos de amplo espectro em pacientes transplantados pode ser recomendado.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.963>

PACIENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO SUBMETIDOS AO TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA AUTÓLOGO: É NECESSÁRIO UM SEGUNDO TRANSPLANTE?

AB Castelhana, BCC Oliveira, NRS Remigio, M Valvasori, AM Souza, LFF Dalmazzo

Laboratório de Criopreservação – Banco de Sangue de São Paulo – Grupo Gestor de Serviços de Hemoterapia, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: Para pacientes com diagnóstico de Mieloma Múltiplo, o transplante de Células Progenitoras Hematopoiéticas Autólogas é uma opção terapêutica frequentemente adotada pelas equipes médicas. **Objetivo:** Fazer a análise dos pacientes com diagnóstico de Mieloma Múltiplo (MM) submetidos ao Transplante de Medula Óssea Autólogo (TMOA), com ênfase na necessidade da coleta de Células Progenitoras Hematopoiéticas de Sangue Periférico (CPH-SP) para um segundo transplante, que foram atendidos pelo Grupo GSH. **Material e métodos:** Estudo descritivo, observacional e retrospectivo. Foram avaliados os pacientes com diagnóstico de MM, que foram submetidos à coleta de CPH-SP no período compreendido entre Março de 2021 a Julho de 2023. **Resultados e discussão:** Fizeram parte do estudo 56 pacientes adultos submetidos ao Transplante de Medula Óssea Autólogo nas unidades de Transplante de Medula Óssea atendidas pelo Grupo GSH, nas cidades de São Paulo e Brasília, no período de 31 de Março de 2021 a 31 de Julho de 2023. No total foram 33 indivíduos do sexo masculino e 23 do sexo feminino, com idade mínima de 41 anos. Em relação ao número de coletas de CPH-SP necessárias para o transplante, 37 pacientes necessitaram de apenas 1 coleta para se atingir o alvo desejado, enquanto que, 19 pacientes foram submetidos a duas ou mais coletas de CPH-SP. Não observamos nenhum caso de falha de mobilização. Existe grande variedade interindividual na capacidade para mobilizar células CD34+ da medula óssea até o sangue periférico (Osama et al., 1999). Para 28 pacientes (50%) houve a indicação de um segundo transplante, sendo o alvo de células CD34+ maior que $6,0 \times 10^6/\text{Kg}$. Dentre os 28 pacientes que receberam a indicação médica da realização do segundo TMOA, apenas 2 pacientes (7%) efetivamente o realizaram. Os demais permanecem com material criopreservado armazenado em freezer -80°C ou em vapor de nitrogênio a -190°C . **Conclusão:** A experiência do nosso serviço relacionando a indicação e a efetivação do segundo TMOA levantou o questionamento da real necessidade de se coletar um maior número de células CD34+/Kg, levando-se muitas vezes à realização de duas ou mais coletas para se atingir o alvo desejado, sendo que na maioria dos casos (93%) essas células não foram ainda utilizadas. Diante desse cenário, concluímos que deve-se acompanhar esse grupo de pacientes por um período maior de tempo (2 a 5 anos), considerando que apenas 3 pacientes fizeram a coleta de CPH-SP há mais de 2 anos e permanecem com material armazenado. A coleta excedente de produtos de CPH-SP gera custos adicionais e expõe o paciente a riscos. Eis o questionamento: é necessário um segundo transplante?

COMPARAÇÃO DIRETA ENTRE OS MÉTODOS MANUAL COM HES E AUTOMATIZADO COM SPECTRA OPTIA(TERUMO) NA EFICIÊNCIA NA DEPLEÇÃO DE HEMÁCIAS EM MEDULA ÓSSEA

AB Castelhana, BCC Oliveira, M Valvasori, AM Souza, LFF Dalmazzo

Laboratório de Criopreservação – Banco de Sangue de São Paulo – Grupo Gestor de Serviços de Hemoterapia, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: No transplante de Medula Óssea ABO incompatível, uma depleção eficiente de hemácias ou a redução do volume de hemácias em produtos de Células Progenitoras Hematopoiéticas de Medula Óssea (CPH-MO) coletadas em centro cirúrgico, antes do transplante ou da criopreservação, é mandatória para se evitar eventos adversos em pacientes transplantados. **Objetivo:** Avaliamos a substituição da sedimentação de hemácias pelo método manual com agente Hemossedimentante Hidroxietilamido (HES) pelo uso da Spectra Optia® (Terumo) kit BMP, um dispositivo automatizado de separação de células. Estudos têm demonstrado a eficiência da centrifugação usando dispositivos automatizados com algumas variações quantitativas entre os métodos de redução de volume e depleção de hemácias e recuperação de células progenitoras hematopoiéticas (Kim-Wanner et al., 2017). **Material e métodos:** Concentrados de Células Progenitoras Hematopoiéticas de Medula Óssea foram deseritrocitados pelos métodos manual e automatizado. **Resultados e discussão:** A depleção média de hemácias no método manual usando HES foi de 80%, enquanto que 97% foi observado usando-se o método automatizado com a Spectra Optia® (Terumo) kit BMP. A média do volume residual de hemácias no produto final de CPH-MO foi de 57 mL em nosso método manual e apenas de 9,6 mL no sistema automatizado. A recuperação de células CD34+ foi de 75% e 75%, respectivamente, para ambos os métodos. A depleção plaquetária média foi de 22%, enquanto que a redução de volume foi de 89% (1.465 mL para 172 mL) no sistema automatizado e 40% (1.615 mL para 1.010 mL) no método manual com HES. A duração do processamento foi menor usando-se o método automatizado (120 min a 180 min) quando comparado com o método manual (420 min a 480 min). **Conclusão:** O dispositivo automatizado de separação de células pode oferecer diversas vantagens como alternativa na depleção de hemácias, reduzir consideravelmente o volume hemático em produtos de Células Progenitoras Hematopoiéticas de Medula Óssea, ao mesmo tempo em que fornece excelentes recuperações de células CD34+ e diminuição no tempo de processamento, exigindo cerca de 2 a 3 horas, em oposição ao requisito de tempo no método manual com HES de cerca de 7–8 horas. O volume de hemácias incompatíveis após o processamento foi de apenas 9,6 mL e não tivemos nenhuma reação adversa no momento da infusão. Independentemente dos métodos, nossos pacientes tiveram enxerto satisfatório de neutrófilos e plaquetas em menos de 30 dias após a infusão.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.965>

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.964>

APLICAÇÃO DE UM PROTOCOLO ALTERNATIVO PARA DESERITROCITAÇÃO DE MEDULA OSSEA COM O USO DE HIDROXIETILAMIDO 130/0,4 A 6%

FB Bher^{a,b}, ADC Souza^{a,b}, G Bodanese^{a,b}, PTR Almeida^{a,b}

^a Instituto Pasquini de Hemoterapia e Hematologia, Curitiba, PR, Brasil

^b Grupo Vita, Belo Horizonte, MG, Brasil

Objetivos: Utilizar o Hidroxietilamido (HES) 130/0,4–6% como metodologia alternativa para deseritrocitação de medula óssea (CPH-MO) na ausência comercial do HES 450/0,7–6% para obtenção de altas taxas de recuperação celular. **Material e métodos:** Realizou-se a deseritrocitação em CPH-MO com incompatibilidade ABO maior, utilizando protocolo validado com HES 130/0,4–6%. O processamento ocorreu em três etapas em cabine de segurança biológica. Na primeira, o reagente foi adicionado na proporção de 1:8 e o produto fracionado em seis bolsas, que permaneceram em decantação por 180 minutos. Sem resultado visualmente satisfatório, as bolsas foram centrifugadas por 15 minutos, 1500 rpm e 10°C. As hemácias foram lentamente retiradas em sistema fechado com conexão estéril, e o produto contendo *buffy coat* foi acondicionado em outras duas bolsas. Em seguida, foi executado o procedimento de desplasmatação, visando a redução do sobrenadante. Por fim, as bolsas de *backup* de hemácias também foram retratadas para garantir a melhor recuperação das células. Ao início e final de cada etapa foi realizada a dosagem laboratorial em metodologia de contagem automatizada. **Resultados:** O produto inicial apresentou volume de 1.901 mL, 553 mL de hemácias e 5×10^8 de Células Nucleadas Totais por quilograma do paciente (CNT/Kg). Após todas as etapas realizadas com a CPH-MO e com o *back up* de hemácias retratado, o produto final totalizou 1.676 mL de volume, $3,8 \times 10^8$ CNT/Kg e 87 mL de hemácias, dividido em quatro bolsas a serem infundidas separadamente. A taxa de recuperação de CNT total foi de 76%. **Discussão:** Nos transplantes com incompatibilidade ABO maior é necessária a realização da deseritrocitação, para remoção dos eritrócitos do produto coletado (chegando ao limite de 0,5 mL/kg de peso do receptor), principalmente nos casos em que se sabe que o receptor possui níveis elevados de anticorpos contra antígenos eritrocitários e que, por isso, apresenta grande risco de reações hemolíticas no momento da infusão ou pós transplante. O procedimento relatado neste trabalho ocorreu em dois dias consecutivos o que não se mostrou uma vantagem, uma vez que o tempo pode afetar a viabilidade celular, expondo o paciente ao risco de um transplante malsucedido. O protocolo utilizado foi previamente validado com o uso de bolsas de sangria terapêutica, e havia se mostrado efetivo neste tipo de material biológico. Sendo a Medula Óssea um produto crítico e de uso único, não seria possível seu emprego indiscriminado para quaisquer outras finalidades que não fossem para fins de infusão. Também foi possível observar que o volume total e de eritrócitos ficou relativamente alto. Ademais, não houve uma variação significativa em relação a perda de células durante o processamento, de forma que apesar do tempo do procedimento, houve recuperação celular satisfatória. **Conclusão:** O HES 130/

0,4–6% mostrou-se inviável para deseritrocitação de CPH-MO com alto volume, devido ao longo tempo de processamento. Para aperfeiçoar a técnica, sugerimos realizar estudos com produtos de menor volume.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.966>

USE OF INTERMEDIATE-DOSE CYTARABINE PLUS G-CSF AS PERIPHERAL BLOOD STEM CELL MOBILIZATION PROTOCOL IN 311 PATIENTS WITH ONCO-HEMATOLOGICAL DISEASES: RESULTS FROM A SINGLE INSTITUTION

AF Callera, ES Rosa, F Callera

Centro de Hematologia do Vale, São José dos Campos, SP, Brazil

Objective: We have recently demonstrated the feasibility of collecting CD34+ cells in heavily pre-treated lymphomas and Multiple Myeloma (MM) patients mobilized with intermediate-dose cytarabine (Ara-C) plus G-CSF for hematopoietic rescue in autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation (auto-HSCT). We now report back data of Peripheral Blood Stem Cells (PBSC) harvest from a larger sample of patients who underwent auto-HSCT. **Materials and Methods:** From January 2016 to July 2023, 311 patients (204 MM, 64 non-Hodgkin's lymphoma, 35 Hodgkin's lymphoma, 5 germ cell tumor and 3 acute non-promyelocytic leukemia, median age of 56 years, range 17–74) were mobilized with Ara-C plus G-CSF. On days 1 and 2 Ara-C was administered as 2h i.v. infusion at a dose of 0.4 g/m² twice daily. From day 6 to day 14, G-CSF (12 µg/Kg) was daily administered on an outpatient basis. On day 14, patients who met the circulating CD34+ cells criteria (> 10 µL) started leukapheresis in a limited number of two sessions. PBSC were collected with the intermittent-flow blood cell separator Haemonetics MCS+ 9000E (Haemonetics Corporation, Massachusetts, USA). **Results:** Overall, with the aim of collecting > 2.0×10^6 cells/kg an optimal CD34+ cell yield was achieved in 94% of patients with a single apheresis > first harvest parameters and results were expressed as median (min-max) – pre-leukapheresis: hemoglobin 10.1 g/dL (6.1–13.7), neutrophils 7.6×10^9 /L (1.3–39.4), platelets 43×10^9 /L (2–234), CD34+cells/µL 84.2 (3–1123); leukapheresis: volume processed 7256 mL (4338–10,180), ACD-A 743 mL (498–1026), time 231 minutes (185–345); leukapheresis product: volume 151 mL (106–195), WBC 341.2×10^9 /L (112.7–793.1), cell viability 98% (82–99), CD34+ cells 8.1×10^6 /Kg (0.8–46.9). Moreover, patients exhibited few adverse events, approximately a quarter required platelet transfusion; the median time to neutrophil and platelet recovery after PBSC infusion was 11 days (range 9–12) and 13 days (range 9–15), respectively. **Discussion:** Although obtained from a single institution, the results were comparable with those previously reported. The outpatient administration of G-CSF, the reliable prediction of the day to begin harvesting, the optimal CD34+ cell yield obtained with a single apheresis even in heavily pre-treated patients and the fewer occurrences of adverse events denoted the benefits of this regimen. **Conclusion:** Our findings confirmed the

effectiveness of CD34+ cell collection through the mobilization with intermediate-dose cytarabine plus G-CSF.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.967>

VALIDAÇÃO DA QUANTIFICAÇÃO DE CÉLULAS CD34+ UTILIZANDO O CITÔMETRO DE FLUXO MODELO DXFLEX

RGS Marcotulio, DC Benini, GMB Leal, JPBB Silva, RP Battaglini, A Larrubia

Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil

Objetivo: O objetivo do trabalho foi validar a técnica para quantificação de células CD34+ no citômetro de fluxo da marca Beckman Coulter, modelo DxFLEx. A citometria de fluxo é uma técnica versátil usada para analisar as propriedades físico-químicas das células e partículas em suspensão. É possível quantificar e caracterizar células individuais com base em várias propriedades, como tamanho, forma e marcadores de superfície ou intracelulares. A principal função da citometria de fluxo é permitir a análise simultânea de milhares de células em alta velocidade. **Material e método:** O protocolo utilizado foi de plataforma única, estabelecido pelo ISHAGE (International Society of Hematotherapy and Graft Engineering) com beads magnéticas para identificação da população alvo, no período de 02/05 à 21/06/2023, feito por comparação interlaboratorial (DxFLEx versus laboratório apoio). Foram utilizadas 20 amostras de sangue periférico de doador de sangue total (doador normal), 15 amostras de sangue periférico de doador mobilizado para coleta de CPH, 5 amostras de produtos de Células Progenitoras Hematopoiéticas (CPH) coletadas por aférese e 5 coletadas da medula óssea, 10 amostras de plasma de sangue total e 2 amostras comerciais, para controle, com contagem de células CD34+ conhecidas. **Resultado:** Precisão com R2 próximo de 1, variando até 10%, sendo em amostra de sangue periférico de doador normal um R2 = 0,90, amostra de sangue periférico de doador mobilizado um R2 = 0,94, e amostra de produto CPH coletado por aférese e de medula óssea com R2 = 0,99; repetibilidade das amostras variando até 2 desvios padrões; um valor de carryover definido em 1,52%; todos os testes branco foram realizados com plasma de doador normal e apresentaram resultados iguais a zero; sensibilidade analítica com coeficiente de variação médio de 14,6%, sendo o preconizado de até 20%; intervalo de referência do equipamento de acordo com o estabelecido pelo fabricante com valor de 0,06; e estabilidade das amostras por período de 24 horas quando mantidas em temperatura de 2ª a 8°C. **Discussão:** As células CD34+ são células progenitoras hematopoiéticas encontradas na medula óssea e em outras fontes, como sangue periférico e cordão umbilical, e têm a capacidade de se diferenciarem em vários tipos de componentes sanguíneos, como hemácias, leucócitos e plaquetas. A quantificação das células CD34+ é de extrema importância para os transplantes de medula óssea desde a identificação do momento ideal para o início da coleta dos produtos por aférese, até a mensuração da quantidade de células CD34+ nos produtos provenientes de coletas por aférese ou da

medula óssea para um transplante eficaz. A validação demonstrou precisão próxima de 100%, sem carregamento dos resultados entre a aquisição de amostras de valores altos e baixos, repetibilidade adequada com valores até 2 desvios padrões, sensibilidade analítica com coeficiente de variação dentro do preconizado (20%) e boa estabilidade das amostras quando armazenadas em temperatura de 2º a 8°C. **Conclusão:** Os resultados foram bastante satisfatórios o que torna segura a técnica da quantificação de CD34+ pelo equipamento DxFLex no serviço.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.968>

ANEMIA FALCIFORME – INDICADO REALIZAR TRANSPLANTE DE MEDULA OSSEA?

VG Moreira, CCO Miranda, AWA Almeida, MLM Cortez, FB Carvalho, WM Azevedo, AF Silva, TACB Silva, S Magalhaes

Hospital Oncobio, Nova Lima, MG, Brasil

A Doença Falciforme (DF) é uma das mais frequentes doenças genéticas no Brasil e caracteriza-se pela presença predominante de hemoglobina S que tem a propriedade de formar polímeros quando desoxigenada. Uma característica marcante que se sobressai nas doenças falciformes é a heterogeneidade de apresentações clínicas. Mesmo entre os pacientes homozigotos, os fenótipos são os mais diversos, indo desde os indivíduos oligossintomáticos até aqueles que desenvolvem quadros agressivos e fatais ainda na primeira infância. As síndromes eritrofalcêmicas levam à injúria tecidual sistêmica por isquemia e necrose tissular, ocorrendo lesão progressiva de múltiplos órgãos, como cérebro, coração, fígado, rins, pele, olhos, esqueleto e pulmões. As crises falcêmicas podem ser controladas com tratamento preconizado, mas algumas complicações como AVC e crises graves de venoclusão podem vitimizar os doentes de maneira irreversível, sendo indicado o Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas – TCTH – como única opção curativa em pacientes. **Caso clínico:** Homem, 31 anos, portador de anemia falciforme forma grave, apresentando infecções recorrentes de pneumonia secundárias a síndrome torácica aguda (mais de 10 episódios durante a vida), evoluindo com colestase intra-hepática, sendo encaminhado ao TCTH. Realizado TCTH aparentado, com condicionamento Alentuzumab e Irradiação de corpo todo. Em acompanhamento após 1 anos do transplante, apresenta-se muito bem clinicamente, sem complicações clínicas e melhora anemia falciforme. O uso desta modalidade terapêutica, com esquema quimioterápico mielo ablativos com doador HLA idêntico proporcionam uma sobrevida livre de doença em 80%-85% em pacientes com doença avançada e grave. Porém, existem critérios definidos pela European School of Hematology (ESH) para indicação de casos que irão se beneficiar do TCTH, como AVC ou evento neurológico com mais de 24 horas de duração; presença de vasculopatia cerebral demonstrada por Ressonância Nuclear Magnética (RNM) ou angiografia requerendo um programa de transfusão crônica; velocidade > 200 cm/seg nas artérias cerebrais pelo ultrassom Doppler transcraniano, entre outros, já

que TCHT também podem apresentar complicações como infecções por imunossupressão, doença do enxerto versus hospedeiro e até mesmo o óbito. Assim, concluímos que tratamentos suportivos como uso crônico de hidroxiureia, beneficiam muito estes pacientes, gostaríamos de divulgar este caso para que encorajam transplantadores a realizarem o TCHT como opção terapêutica curativa.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.969>

SÍNDROME DA ENCEFALOPATIA POSTERIOR REVERSÍVEL (PRES), COMPLICAÇÃO RARA EM TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA

VG Moreira, CCO Miranda, AWA Almeida, MLM Cortez, FB Carvalho, WM Azevedo, AF Silva, TACB Silva, S Magalhaes

Hospital Oncobio, Nova lima, MG, Brasil

O Tacrolimus (TAC) é uma droga imunossupressora, pertencente ao grupo dos inibidores da calcineurina, que tem se mostrado altamente eficaz na prevenção da rejeição aguda após Transplante de Medula Óssea (TMO). No entanto, neurotoxicidade e nefro toxicidade são seus principais efeitos adversos. A Síndrome da Encefalopatia Posterior Reversível (PRES) é a consequência mais grave e dramática da neurotoxicidade dos inibidores da calcineurina. Suas manifestações incluem cefaleia, estado mental alterado, distúrbios visuais e convulsões. Embora seja uma condição pouco frequente, associada na maioria das vezes a níveis sanguíneos elevados de tacrolimus, também tem sido descrita em pacientes com níveis considerados terapêuticos. **Caso clínico:** Mulher, 18 anos, portadora de Leucemia Linfocítica Aguda Early T, realizado TMO Haploidentico, internada para tratamento de citomegalovírus com uso de Ganciclovir, em uso de TAC, evoluiu durante internação com queixas de cefaleias, tremores periféricos e convulsão, associado a insuficiência renal e nível sérico de TAC de XX. Realizado Ressonancia Magnetica (RNM) de crânio, identificando sinais sugestivos de PRES. No contexto pós-transplante, o diagnóstico diferencial inclui infecções ou encefalite autoimune, vasculite e doenças malignas do sistema nervoso, sendo que a PRES requer um alto nível de suspeita da síndrome. É bem estabelecido que o edema vasogênico, em vez do edema citotóxico, desempenha um papel fundamental nas características de neuroimagem associadas ao TAC da PRES suportada por manifestações de RNM. No entanto, casos de coexistência de edema vasogênico e citotóxico sugerindo dano irreversível foram descritos. Embora a tomografia computadorizada possa ser usada preliminarmente para detectar lesões hipodensas de encefalopatia posterior, a RNM é o padrão-ouro para o diagnóstico dessa síndrome. Com relação especificamente ao TAC, até 40%–60% dos pacientes transplantados imunossuprimidos com essa droga apresentam efeitos neurotóxicos leves e aproximadamente 1,6% desses pacientes podem desenvolver sintomas mais graves que compõem a PRES. O relato deste caso permitirá conscientizar hematologistas transplantadores a

considerarem o rápido reconhecimento de diagnostico de PRES em pacientes com sintomatologias referenciadas acima, mesmo com uso de TAC em nível sérico adequado, mesmo que se nível sérico, já que há uma melhora clínica rápida após suspensão da medicação, prevenindo assim, o desenvolvimento de complicações ou sequelas neurológicas.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.970>

CART-T-CELL, UMA MELHORA EXTRAORDINÁRIA DO LINFOMA DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B RECIDIVADO/REFRATÁRIO

VG Moreira, CCO Miranda, AWA Almeida, MLM Cortez, FB Carvalho, WM Azevedo, AF Silva, TACB Silva, S Magalhaes

Instituto Oncoclínicas, Brasil

Linfoma Difuso de Grandes Células B (DGCB) é o subtipo mais comum de Linfomas Não Hodgkin-B (LNH-B), responsável por 25%–40% dos casos de linfomas. Embora a maioria dos pacientes com DGCB tratada na era de imunoquimioterapia responda ao tratamento, 20% a 40% dos pacientes não atingirão a Remissão ou Recidivarão (R/R). O tratamento e a evolução dos pacientes portadores deste tipo de linfoma, com refratariedade ou recidiva, podem se beneficiar da nova terapia com células CAR-T. **Caso clínico:** Mulher, 44 anos, diagnostica com Linfoma Difuso de Grandes Células B em 2015, estágio IVB, refratário, após quinta linha de tratamento. Internada para realizar Car-T Cell com condicionamento de Bendamustina, ainda com lesão captante em PET-CT. Apresentou melhora da lesão após 5 dias de infusão dos linfócitos e sem recidiva da doença ate o momento presente. Células CAR-T são células produzidas em laboratório derivadas das células mais importantes do nosso sistema de defesa, as células-T. Em seu estado natural, as células-T, que nos protege contra infecções e tumores, podem perder a capacidade de “enxergar” as células do câncer. Assim, o processo de produção das células CAR T nada mais é do que modificar as células-T para que elas possam readquirir a capacidade de “enxergar” células específicas do câncer e destruí-las, tais como as células das leucemias e dos linfomas. O emprego das células CAR-T para o tratamento de pacientes com LNH-B tem se mostrado uma terapia bastante promissora, com resultados expressivos em pacientes com doença R/R. A seleção adequada dos pacientes é crucial para garantir que essa terapia onerosa, e com disponibilidade limitada, seja oferecida aos pacientes que mais podem se beneficiar dela. **Conclusão:** A terapia com células CAR-T anti-CD19 está revolucionando e trazendo uma modalidade terapêutica nova, desafiadora, efetiva, segura, principalmente para pacientes sem opções terapêuticas, modificando o cenário de prognostico desfavorável e transformando em respostas potencialmente duradouras e até mesmo curativas.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.971>

TRANSPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOÉTICAS ALOGÊNICO PARA TRATAMENTO DA DOENÇA FALCIFORME: RESULTADOS DE UM ÚNICO CENTRO BRASILEIRO

TCM Costa^a, LG Darrig-Júnior^b, CES Grecco^b,
F Pieroni^a, ABPL Stracieri^a, JTB Faria^b,
ACJ Vieira^a, F Traina^a, GC Santis^c, BP Simões^c

^a Departamento de Imagens Médicas, Hematologia e
Oncologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão
Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP,
Brasil

^b Departamento de Pediatria da Faculdade de
Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São
Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil

^c Centro de terapia celular e Hemocentro de Ribeirão
Preto da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da
Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil

Introdução: A Doença Falciforme (DF), caracterizada pela presença de hemólise, crises vaso-oclusivas, dano endotelial e inflamação crônica, é a hemoglobinopatia hereditária mais prevalente no mundo. No Brasil, o risco de óbito entre 1 e 9 anos e entre 10 e 39 anos é 32 e 13 vezes maior, respectivamente, ao da população saudável. O Transplante de Células Progenitoras Hematopoéticas (TCPH) alogênico é a única opção de tratamento curativo disponível e bem estabelecida, sendo indicado em caso de complicações graves ou alto risco de desenvolvê-las. Avanços no conhecimento relacionado ao regime de condicionamento, profilaxia de Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro (DECH) e manejo das complicações associadas ao procedimento permitiu a ampliação da realização do TCPH não apenas para crianças, mas também para adultos. **Objetivo:** O objetivo deste estudo foi avaliar os resultados clínicos do TCPH alogênico para tratamento da DF em um único centro brasileiro. **Materiais e métodos:** A análise retrospectiva de dados de 53 pacientes, adultos e crianças, submetidos ao TCPH alogênico aparentado HLA idêntico de irmão(ã) no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, entre 2003 e 2021, foi realizada. Sobrevida Global (SG) e Sobrevida Livre de Evento (SLE) (óbito ou falha de enxertia) em 5 anos pós-TCPH e a incidência de falha de enxertia e de DECH foram analisadas. **Resultados:** A mediana de idade (variação) no momento do TCPH foi de 16 (7–38) anos e a mediana (variação) de seguimento pós-TCPH foi de 80 (1–236) meses. As complicações neurológicas e as crises vaso-oclusivas frequentes foram as indicações mais comuns em crianças (< 16 anos) (73,1%) e em adultos (77,8%), respectivamente. Dois pacientes receberam regime de condicionamento não mieloablativo (fludarabina e ciclofosfamida), devido à presença de comorbidades, 51 pacientes receberam condicionamento mieloablativo, com Bussulfano e Ciclofosfamida (BuCy) em 3 casos, e Fludarabina associada a Bussulfano (FluBu) em 48 casos. A medula óssea foi a fonte de células progenitoras hematopoéticas em 96% dos casos e o sangue periférico em dois casos. Os pacientes receberam ATG, ciclosporina e metotrexato, como profilaxia de DECH. Todos os pacientes enxertaram, exceto um que foi a óbito quinze dias após o TCPH, antes do momento esperado da enxertia.

Oito (15,1%) pacientes tiveram falha de enxertia secundária, e destes, 6 estavam vivos na última avaliação; 26,4% pacientes desenvolveram DECH aguda grau II; 3,7% tiveram DECH aguda grau III e 7,5% desenvolveram DECH crônica com necessidade de imunossupressão. A SG (95% CI) e a SLE (95% CI) em 5 anos foi de 89,7% (77,1–95,5) e 82,4% (69,0–90,4), respectivamente. Analisando apenas os pacientes que receberam o regime de condicionamento mieloablativo de toxicidade reduzida (FluBu) (n = 48), regime de escolha utilizado no nosso centro, encontramos uma SG e SLE (95% CI) em 5 anos de 91% (77,8–96,5%) e 80,3% (65,5–89,2). As curvas de sobrevida não foram estatisticamente diferentes entre as crianças e os adultos. **Discussão e conclusão:** Os resultados de sobrevida deste estudo foram comparáveis aos da literatura, demonstrando que o TCPH alogênico aparentado HLA idêntico de irmão(ã) é eficaz no tratamento de crianças e adultos com DF, doença grave com alta mortalidade na população acometida.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.972>

COMPARAÇÃO DO GASTO ENERGÉTICO DE REPOUSO PRÉ E PÓS TRANSPLANTE DE PACIENTES SUBMETIDOS AO TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS E AVALIAÇÃO DOS FATORES ASSOCIADOS

IB Vieira, NS Sette, CA Oliveira, RC Brito,
CK Duarte, SV Generoso

Universidade Federal de Minas Gerais, Belo
Horizonte, MG, Brasil

Introdução/objetivos: Pacientes submetidos ao Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas (TCTH) podem apresentar alterações metabólicas que impactam no seu Gasto Energético em Repouso (GER) e no estado nutricional. O objetivo deste estudo foi comparar o GER pré e pós-transplante de pacientes submetidos ao TCTH e os fatores relacionados. **Material e métodos:** Estudo prospectivo realizado no setor de Transplante de Medula Óssea do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG). Antes do regime de condicionamento (D-5), bem como nos dias D+10 e D+17, o GER foi mensurado por calorimetria indireta. As complicações infecciosas e não infecciosas foram analisadas entre os períodos D+1 e D+10, D+11 e D+17; a ingestão alimentar foi obtida por meio de Recordatório 24h. **Resultado:** Foram avaliados 20 pacientes com idade a média de 45,65±17,25 anos, maioria homens (65%), e os diagnósticos mais incidentes foram Leucemia Mieloide Crônica (25%) e Mieloma Múltiplo (25%), sendo que 60% dos transplantados foram alogênicos. Comparado ao pré-transplante, o GER aumentou cerca de 115% a 120% no pós, e a necessidade energética ajustada (Kg/peso) foi de 28 Kcal/Kg (D+10) e de 33 Kcal/Kg (D+17). Foi observada inadequação energética e proteica em todos os momentos analisados. Febre, mucosite graus I-II, número total de eventos infecciosos e não infecciosos foram associados ao aumento do GER em D+10. **Discussão:** Hipotetizamos que o aumento do GER em D+10 foi influenciado pelos efeitos tóxicos agudos do regime de condicionamento, que geralmente duram de 10 a 15 dias, associados às consequências de

danos à barreira mucosa gastrointestinal, aumento do estresse oxidativo e hipermetabolismo. A mucosite pode afetar 47%–100% dos doentes devido à toxicidade do regime de condicionamento que implica danos epiteliais, bem como à resposta inflamatória mediada pelo fator Nuclear Kappa-Beta (NFK- β) e pelo TNF- α . Nossos achados sugerem que quanto maior o número de efeitos colaterais, maior a variação do GER, e que o número cumulativo desses eventos induz a um aumento das demandas energéticas, o que por si só é um fator de risco para a deterioração do estado nutricional desses indivíduos. **Conclusão:** Pacientes submetidos ao TCTH tiveram aumento do GER pós-transplante em comparação com o pré-transplante. A febre, a mucosite de grau I-II e o número total de eventos infecciosos e não infecciosos foram associados ao aumento do GER em D+10.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.973>

INFLUENCE OF HYPOXIA INDUCIBLE FACTOR ALPHA (HIF-1 α) ON CELLULAR VIABILITY OF LONG-TERM CRYOPRESERVED PERIPHERAL BLOOD STEM CELLS

AF Callera, ES Rosa, F Callera

Centro de Hematologia do Vale, São José dos Campos, SP, Brazil

Objective: Hypoxia Inducible Factor alpha (HIF-1 α) has been described as an important regulator of cellular oxygen homeostasis. The activation of the HIF-1 α transcription factor in response to reduced oxygen availability is an important mechanism used by cells under hypoxic conditions that ensures the maintenance of their essential biological processes. Besides, it was demonstrated that the collection and manipulation of hematopoietic stem cells from mice bone marrow and human umbilical cord in a hypoxic environment seems to promote better transplantation efficacy. Different tools that measure cell viability or proliferation capacity in cryopreserved Peripheral Blood Stem Cells (PBSC) have been used to monitor cell quality and probability of engraftment however none of the current protocols have considered the existence of a hypoxic environment under these circumstances. For these reasons, we investigated whether HIF-1 α has any influence on pivotal cellular viability assays of long-term storage PBSC samples. **Materials and methods:** PBSC were cryopreserved using a mixture of dimethylsulfoxide, 6% hydroxyethyl starch and 4% Human Serum Albumin (HAS) as cryoprotectant giving a final concentration of 5% DMSO without controlled rate freezing and kept stored in a mechanical freezer at -84 degrees Celsius (°C). Cryopreserved samples were divided into Group A (50–200 $\times$ 10⁶/mL, n=91), Group B (> 200–400 $\times$ 10⁶/mL, n=89) and Group C (> 400 $\times$ 10⁶/mL, n=83) to also investigate the influence of cellular concentration. Determination of viable cells, clonogenicity, CD34+ recovery, cytokines expression in T lymphocytes, HIF-1 α mRNA and HIF-1 α protein levels were tested in thawed samples cryopreserved for 3, 12, 24 and 36 months from all three groups. **Results:** Viable cells, CFU-GM, CD34+ recovery counts and CD4+ T lymphocytes intracellular TNF- α , INF- γ , IL-4 and

IL-10 expression were similar without the influence of cell concentration or cryopreservation period. HIF-1 α mRNA and HIF-1 α protein levels rose identically among the different cryopreservation periods and had similar values to those observed in control cells exposed to hypoxic conditions; also, no differences were observed among the three groups. To assess the influence of HIF-1 α on cell viability tests we analyzed twenty-three new PBSC samples with varying cell concentrations frozen for 3-months in which a HIF blocker (named YC-1) was added to the cryoprotectant solution; interestingly a significant decrease in the number of viable cells, proliferative capacity, cytokine expression and HIF-1 α protein was observed. **Discussion:** Our results agree with others previously reported which showed that reducing the effects of oxidative stress increases the number and function of hematopoietic stem cells. **Conclusion:** We therefore suggest that maintenance of cell viability during cryopreservation of PBSC appears to be associated with increased levels of HIF-1 α regardless of cell concentration or cryopreservation length.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.974>

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DO TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS NO ESTADO DO CEARÁ DE 2013 A 2023

CO Costa ^a, AFC Fernandes ^a, CC Andrade ^a,
MMM Fernandes ^b, CBM Junior ^b, SRO Alves ^b

^a Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil

^b Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH), Fortaleza, CE, Brasil

Introdução: O transplante de medula óssea é um procedimento complexo e de alto custo que possibilita sobrevida e/ou cura de pessoas com doenças hematológicas e onco hematológicas. Nos últimos anos houve um aumento no número de centros transplantadores em todo o país, sendo o tratamento ofertado tanto na rede pública como na rede privada de saúde no país. **Objetivo:** Descrever o perfil epidemiológico do Transplante de Células Tronco Hematopoieticas (TCTH) autogênico no estado do Ceará no período de 2013 a 2023. **Métodos:** Estudo descritivo, de abordagem quantitativa. Os dados foram extraídos do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde – DATASUS do período de 2013 a 2023 para o estado do Ceará sobre as internações para os Transplantes de Medula Óssea autólogos de sangue periférico e medula óssea realizados no estado. **Resultados:** Nos últimos dez anos foram realizados 469 transplantes de medula óssea autólogos no estado do Ceará realizados no período, estes representam um percentual de 73% das internações para TCTH realizados nos últimos 10 anos. Em relação às regiões do país, o nordeste ocupa o terceiro lugar para o período analisado com 2.350 TCTH autólogos. Em relação a fonte de obtenção das células: 424 (90,4%) foram coletadas de sangue periférico por aférese e 45 (9,6%) foram através de punção por agulha, nos ossos da bacia em centro cirúrgico. **Conclusões:** Portanto, o transplante de medula óssea é um importante

procedimento realizado pelo SUS e pela rede privada de saúde no país sendo fundamental conhecer o perfil epidemiológico desse procedimento no estado do Ceará e demais estados para que recursos humanos, logísticos e financeiros sejam alocados de acordo com as necessidades da população de forma equânime.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.975>

EFICÁCIA DA TIMOGLOBULINA NA DOSE TOTAL DE 5 MG/KG NA PREVENÇÃO DA DOENÇA DO ENXERTO-CONTRA HOSPEDEIRO EM NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS: ANÁLISE DE 25 TRANSPLANTES SEQUENCIAIS APARENTADOS E NÃO APARENTADOS

EH Atta^a, LG Leite^a, CBL Lima^a, TF Aguiar^a, YBM Gonzaga^a, JCS Carlos^a, M Nucci^{a,b}

^a Grupo Oncoclínicas, Brasil

^b Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: A Globulina Antitimocítica de coelho (GAT) é utilizada no Transplante alogênico de Células-Tronco Hematopoiéticas (TCTH) para promoção da T depleção in vivo objetivando a redução da incidência e das formas graves da Doença do Enxerto-Contra-Hospedeiro (DECH). A dose ideal da GAT e o momento adequado para sua utilização são fundamentais para sua eficácia e para prevenção de complicações relacionadas à mesma, como complicações infecciosas e recaída de doença de base. **Objetivos:** Analisar retrospectivamente as incidências cumulativas de DECH aguda graus II a IV, DECH crônica moderada a severa, reativação do Citomegalovírus (CMV) até o D+100 e recidiva em pacientes sequenciais com neoplasias hematológicas que foram submetidos ao TCTH com uma dose uniforme de GAT de 5 mg/kg; analisar as taxas de pacientes livres de imunossupressão e de Sobrevida Global (SG). **Pacientes e métodos:** Analisamos 25 TCTHs sequenciais (aparentados HLA idênticos e não aparentados com compatibilidade HLA 10:10 ou 9:10) realizados entre junho de 2017 e janeiro de 2023 em pacientes com neoplasias hematológicas. A dose de GAT utilizada foi de 2,5 mg/kg, administrada em infusão de 12 horas no D-2 e D-1, com dose total de 5 mg/kg (Timoglobulina, Sanofi-Aventis®). **Resultados:** A idade mediana foi de 56 anos (27–72 anos) e 52% dos pacientes eram do gênero feminino. As doenças de base foram LMA em 80%, mielofibrose em 12% e LLA em 8%. Os regimes de condicionamento foram FluBu3 em 76%, FluBu4 em 12%, e FluMeI, FLAG-RIC e CyTBI (4% cada). Os doadores utilizados foram: aparentados HLA-idêntico em 48%, não aparentados 10:10 em 28% e 9:10 em 24%. A fonte de Células-Tronco Hematopoiéticas (CTH) foi o sangue periférico em 100% dos casos. A mediana de CTH infundida foi de $5,52 \times 10^6$ CD34/Kg (4,09–9,27 $\times 10^6$ CD34/Kg). As incidências cumulativas de DECH aguda graus II–IV até o D+180 e de DECH crônica moderada a severa até o D+360 foram de 33,9% (n = 8) e de 23,9% (n = 5). Nenhum paciente com DECH necessitou de tratamento de segunda linha, apresentando resposta adequada aos corticosteroides. A mediana de tempo para

interrupção dos imunossupressores sistêmicos foi de 118 dias, ocorrendo em 95,6% dos pacientes que sobreviveram além do D+100 (22 de 23). A incidência de reativação do CMV até o D+100 foi de 46,7% (n = 11), com apenas 4 pacientes apresentando mais de um episódio de reativação do CMV. A incidência cumulativa de recidiva em um ano foi de 41,7% (n = 8). A SG em 2 anos foi de 52,8%, sendo de 73,9% para pacientes com doença de baixo risco e de 27,3% para aqueles com doença de alto risco (p = 0,06). **Conclusões:** A dose de total de GAT de 5 mg/kg administrada no D-2 e D-1 do TCTH aparentado HLA idêntico e não aparentado 10:10 e 9:10 com CTH de sangue periférico resulta em incidências baixas de DECH aguda e crônica, sem aumentar taxas de reativação de CMV e de recaída e com SG adequada.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.976>

PRIMEIRA COLETA DE CÉLULAS PROGENITORAS PARA TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA REALIZADA PELO SUS NO NORTE DO BRASIL: UM RELATO DE EXPERIÊNCIA

EPM Ferreira, LLM Silva, RG Cunha, SS Napoleão

Fundação Centro de Hemoterapia e Hematologia da Pará (HEMOPA), Belém, PA, Brasil

Introdução: As Células Progenitoras Hematopoiéticas (CPH) podem ser obtidas a partir da medula óssea, do cordão umbilical ou do sangue periférico. Em caso de coleta das CPH do sangue periférico, as células precisarão ser recrutadas e obtidas através de um procedimento denominado aférese. Esse procedimento é realizado em separador automático de células, que consiste na retirada do sangue total do paciente ou doador, separação dos elementos do sangue, coleta da camada de células mononucleares, característica das CPH, e devolução dos demais hemocomponentes. **Objetivo:** Este trabalho teve como objetivo relatar a experiência da primeira coleta de células progenitoras para transplante de medula óssea realizada pelo SUS no Norte do Brasil. **Método:** Pesquisa descritiva, tipo relato de experiência, realizada durante coleta de células progenitoras. As informações foram obtidas por meio de observação participante. **Relato:** Em julho de 2023 foi realizada a primeira coleta de células progenitoras pela SUS no Norte de Brasil. A coleta fez parte de uma cooperação técnica entre a Fundação Hemopa e o Hospital Ophir Loyola (HOL). A equipe de coleta foi coordenada pela enfermeira gerente da coleta de doadores da Fundação Hemopa. A paciente possuía o diagnóstico de mieloma múltiplo e realizou mobilização celular sob responsabilidade de seu médico assistente. O HOL solicitou o procedimento por meio da requisição de procedimentos hemoterápicos. Após a finalização do período de mobilização, foi encaminhado ao hospital a máquina de coleta automatizada Haemonetics, o kit de leucoaférese, dois anticoagulantes ACDA, uma seladora portátil bem como todos os impressos necessários durante a coleta. Foi realizado um treinamento sobre as especificidades do kit 971E-00 e de suas programações. Com montagem e desmontagem do kit por

todos os profissionais que integram a equipe. Vale ressaltar que todos esses profissionais já tinham experiência diária com plasmáfereze terapêutica e plaquetáfereze transfusional, fato que contribui para o conhecimento da máquina Haemonetics. O procedimento foi realizado utilizando um acesso venoso central, instalado exclusivamente para a coleta. A coleta teve duração de 5h, com 24 ciclos e 6 recirculações, volume processado de 9.900 mL, utilizando 849 mL de anticoagulante e retenção de 202 mL de plasma. Foram coletados 237 mL de CPH, resultando em CD34 $16,51 \times 10^6$ /kg de peso. Necessitando de apenas uma única coleta para realização de futura infusão. Após o término da coleta o produto foi identificado, acondicionado em caixa térmica com controle de temperatura, encaminhado ao Centro de Processamento Celular na Fundação Hemopa para processamento e congelamento da bolsa. **Conclusão:** O incentivo institucional e o compromisso com a saúde da população transformou o processo desafiador em um processo transformador. Garantindo o direito ao acesso à saúde por meio da disponibilização deste procedimento. Sendo o Hemopa a única instituição pública no Estado do Pará a realizar procedimentos de aférese. Além deste fato, a enfermagem mostrou seu protagonismo na atuação durante a coleta de células progenitoras.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.977>

CARACTERIZAÇÃO DE CÉLULAS MESENQUIMAIS CULTIVADAS NA PRESENÇA DE UMA MOLÉCULA MODULADORA DA EXPRESSÃO DE CICLO-OXIGENASE 2

JPC Rosario^{a,b}, PNM Costa^a, JM Maçonetto^{a,b}, DGLL Roque^{a,b}, LBMO Chagas^a, DT Covas^{a,b}, S Kashima^{a,b}

^a Hemocentro de Ribeirão Preto, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

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

As Células Estromais Mesenquimais (MSC) são utilizadas em aplicações terapêuticas devido ao seu potencial regenerativo e imunomodulatório. No contexto da imunomodulação, a atividade parácrina das MSC envolve a liberação de fatores solúveis que gerenciam a proliferação e a citotoxicidade das células imunológicas. Dentre esses fatores destaca-se a prostaglandina E2, a qual é sintetizada pelas MSC por meio da enzima Ciclo-Oxigenase-2 (COX-2), em resposta ao estímulo do fator de necrose Tumoral Alfa (TNF- α). A indirubina é um composto natural com propriedades anti-inflamatórias, encontrada em algumas plantas e bactérias. Ensaios de triagem em larga escala demonstraram que a molécula indirubina atua no eixo TNF- α – COX-2 modulando-o positivamente. Diante disso, nosso objetivo foi analisar os efeitos desta molécula sobre as características fenotípicas e imunomodulatórias das MSC do Cordão Umbilical (UC-MSC). Para tanto, amostras de UC-MSC (n = 3) foram submetidas a

um priming de 72 horas sob três tratamentos: i) Condição controle; ii) DMSO 0,25%; e iii) Indirubina a 50 μ M. Para as análises de caracterização, as células foram testadas quanto a morfologia, perfil imunofenotípico e viabilidade celular. Em seguida, avaliou-se a modulação de COX-2 através da expressão gênica (qPCR) e proteica (Western blot). Posteriormente, amostras com modulação positiva de COX-2 foram selecionadas para um ensaio de proliferação e de imunomodulação. Os resultados obtidos indicaram que o priming não promoveu alterações nos critérios de caracterização das células, e a viabilidade celular não apresentou viés significativo. Houve um aumento observado na modulação gênica e proteica da COX-2 nas amostras “UC-MSC 01” e “UC-MSC 03”. Entretanto, essas amostras não demonstraram diferenças significativas no ensaio de proliferação. No ensaio de imunomodulação, as UC-MSC 01 e 03 foram co-cultivadas com PBMC previamente estimulados com mitógeno fitehemaglutinina. Os dados indicaram que essas amostras são imunomoduladoras funcionais, uma vez que a proliferação dos PBMC foi contida nos três tratamentos (controle, DMSO e indirubina). Comparando os tratamentos, observou-se que DMSO e indirubina apresentaram resultados similares, ambos contendo cerca de duas vezes mais o crescimento da população de PBMC em relação ao tratamento controle. Nossos dados indicaram que o priming com indirubina não altera a morfologia, perfil imunofenotípico, viabilidade e proliferação das células. Ademais, a expressão gênica e proteica de COX-2 variou entre as amostras de UC-MSC, indicando a influência de fatores intrínsecos ao doador de MSC no metabolismo da molécula. Em síntese, a molécula indirubina pode ser considerada um potencial amplificador das propriedades imunomodulatórias das MSC. Contudo, o ensaio de imunomodulação aponta que ainda é necessário elucidar este mecanismo. Acreditamos que a análise de subpopulações de PBMC podem esclarecer as vias de atuação do composto sobre a potencialização das UC-MSC e assim promover avanços terapêuticos. **Apoio financeiro:** FUNDHERP, CTC/FAPESP (2013/08135-2), INCTC/CNPq (465539/2014-9), CAPES (88887.899641/2023-00).

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.978>

IMPORTÂNCIA DA HISTOCOMPATIBILIDADE NO SUCESSO DO TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA: UMA REVISÃO DO SISTEMA HLA

CVT Rocha, LA Vieira, BCS Sousa, LAL Frota, ALV Rocha, TTM Paiva

Centro Universitário Inta (UNINTA), Sobral, CE, Brasil

Objetivos: Descrever noções introdutórias ao sistema de antígenos leucocitários humanos (HLA) para melhor compreender sua importância no sucesso do transplante de medula óssea (TMO). **Material e métodos:** Trata-se de um estudo exploratório por meio de pesquisa bibliográfica. A revisão de literatura operacionalizada mediante busca eletrônica de artigos indexados nas bases de dados Scientific Electronic Library Online (SciELO), Medical Publications

(PubMed) e Google Acadêmico, utilizou os seguintes descritores: “histocompatibilidade”, “compatibilidade no transplante de medula” e “HLA”. Para critérios de inclusão, foram selecionados trabalhos publicados no período de 2000 a 2022, contendo o texto na íntegra, em português ou inglês, os quais atendessem ao objetivo proposto. **Resultados:** A histocompatibilidade é um dos principais fatores a serem considerados quando se trata do sucesso de qualquer transplante, em especial o de medula óssea (TMO), pois desempenha um papel central na resposta imune e no sucesso do tratamento. Visto que a presença de antígenos de histocompatibilidade incompatíveis entre o doador e o receptor costuma levar a respostas imunes indesejadas, em especial a Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro (DECH) e, assim, ao fracasso do transplante. O sistema de Antígenos Leucocitários Humanos (HLA), o qual é o principal complexo de histocompatibilidade (MHC) em seres humanos, de grande importância no sistema imunológico, é controlado por genes localizados no cromossomo 6. Sua herança se dá de forma autossômica e codominante. De maneira que, cada genitor possui dois cromossomos 6 diferentes, logo quatro combinações diferentes de haplótipos são possíveis para seus descendentes. Tal modelo de herança é um fator relevante na busca de doadores aparentados compatíveis para transplante de células tronco hematopoiéticas. **Discussão:** Diversas complicações podem suceder o transplante de medula óssea, contudo a principal é a Doença do Enxerto Contra Hospedeiro (DECH). É uma condição caracterizada pela ativação dos linfócitos T do doador quando no corpo do receptor, devido aos antígenos de histocompatibilidade do hospedeiro. A síndrome clínica se caracteriza por febre, náuseas, vômitos, diarreia e distúrbios no fígado, além de agravar outros possíveis achados, como alterações oculares e complicações nos sistemas respiratório e digestório. Assim, com base na análise da literatura, torna-se evidente a importância das medidas de pesquisa realizadas antes do TMO, o qual para que seja bem realizado, é necessário, entre outros fatores, que exista compatibilidade doador-receptor para moléculas codificadas pelos genes HLA relacionados às classes I e II. Na atual rotina laboratorial dos exames de histocompatibilidade pré transplante são analisados os locus HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR, HLA-DQ e HLA-DP. **Conclusão:** A partir dos resultados obtidos, conclui-se que o sistema de Antígenos Leucocitários Humanos (HLA) é essencial para o sucesso de um Transplante de Medula Óssea (TMO). De modo que esses fatores de histocompatibilidade devem ser considerados durante a busca de um doador, para que a resposta imune desencadeada pelo receptor transplantado seja a menos reativa possível.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.979>

NEOPLASIA MIELODISPLÁSICA (SMD) SECUNDÁRIA A LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA (LLC)

ML Puls, TFN Araujo, BA Souza, CF Morais,
PHA Moraes, RS Szor, CD Liz, ACA Maia,
VC Molla, CAR Silva

Hospital Nove de Julho (DASA), São Paulo, SP,
Brasil

Introdução/objetivos: Descrição de propedêutica diagnóstica e terapêutica em caso de SMD após LLC. **Material e métodos:** Relato de caso descritivo e observacional, a partir de dados obtidos em prontuários eletrônicos, com consentimento do paciente. **Resultados:** Paciente de 65 anos, masculino, em 2018 foi admitido em instituição de saúde externa com diagnóstico de anemia hemolítica auto-imune por anticorpos IgG. Na época, apresentava linfocitose superior a 5.000 mm³ em sangue periférico com imunofenotipagem sugestiva de LLC (CD19, CD5, CD45 e lâmbda positivos; CD20 fracamente positivo; negativo para CD23, CD38, FMC7). Sua equipe assistente realizou os seguintes tratamentos – rituximab (2018); ibrutinib (2019); watchful waiting (2020); rituximab (2021); e venetoclax (2022), cessado por refratariedade clínica. Evoluiu com pancitopenia em 2023, necessitando transfusão semanal de concentrados de hemácias, eritropetina e fatores estimuladores de colônias de granulócitos. Realizado avaliação medular – Imunofenotipagem (1,5% linfócitos B monoclonais fenotipicamente similares aos iniciais); Cariótipo (complexo - 47, XY, +3, add(8)(p23), add(9)(p24)[7]/46, XY [13]); painel NGS (SF3B1 em VAF de 43,8%). Buscou nossa instituição para segunda opinião médica. Na admissão, apresentava Hb 7,5 g/dL VCM 80.4 fl leucócitos 6.900 mm³ neutrófilos 4.871 mm³ linfócitos 863 mm³ e plaquetas 14.000 mm³, com provas carenciais, tireoideanas e sorológicas dentro da normalidade. Realizado nova avaliação medular – Mielograma (medula hipocelular, hiperplasia granulocítica, 7,6% de linfócitos, ausência de blastos e de sideroblastos em anel); Imunofenotipagem (0,18% linfócitos B clonais de expressão similar aos prévios; Ogata = 2); Cariótipo (normal, 46 XY em 20 metáfases); FISH painel SMD/LMA (sem mutações); NGS (SF3B1 em VAF de 45,2%). Diagnosticado neoplasia mielodisplásica com mutação SF3B1 secundária a LLC, estratificado pelo ISS-R e IPSS-M como alto risco (considerando cariótipo complexo da instituição prévia). Indicado o Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas (TCTH), com receptor estratificado pelo HCT-CI em 1 e pelo SCI em 4 (pontuando em idade e clearance de creatinina de 48 mg/dL). Seu ecocardiograma apresentava fração de ejeção de 62% sem disfunções de contratilidade e suas provas de função pulmonar estavam dentro da normalidade. Realizado TCTH haploidêmico, com doador filho (38 anos), regime de condicionamento FluCyTBI4, fonte sangue periférico. Profilaxia de GvHD com CyPT40, micofenolato e sirolimus. Teve enxertia neutrofílica no D+21 e alta hospitalar no D+26. No momento, está em seguimento ambulatorial, clinicamente bem, em 60 dias após o TCTH apresentando hemograma dentro da normalidade, sem evidência morfológica e citogenética de neoplasias e quimerismo medular de 100% do doador. **Discussão:** A evolução de LLC para uma segunda neoplasia é um fenômeno bem documentado na literatura, embora o desenvolvimento de SMD seja um evento raro. A mutação SF3B1 permitiu o diagnóstico da condição, estratificada como alto risco de evolução clonal. Frente citopenias importantes, com alta necessidade transfusional, impacto na qualidade de vida de paciente previamente funcional sem outras comorbidades relevantes, associado ao elevado risco prognóstico, foi optado por estratégia intensiva com finalidade curativa. **Conclusão:** A evolução da LLC para SMD é um evento raro. O TCTH é uma estratégia de potencial

curativo para ambas condições em pacientes elegíveis e de alto risco.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.980>

A SECOND ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC CELL TRANSPLANT (HCT2) MAY CURE MORE THAN 40% PEDIATRIC PATIENTS WITH HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES

MF Cardoso^a, G Zamperlini^a, CNM Breviglieri^b, R Gouveia^a, VC Ginani^a, JF Marques^b, LL Quintino^a, LDS Domingues^a, MGAD Matos^a, A Seber^a

^a Grupo de Apoio ao Adolescente e à Criança com Câncer (GRAACC), São Paulo, SP, Brazil

^b Hospital Samaritano, São Paulo, SP, Brazil

Introduction: Relapse of a malignant hematological disease after allogeneic HCT is associated with poor survival and may not be treated with a curative intent. However, a second HCT (HCT2) may achieve durable remission. **Objective:** To determine the outcomes of pediatric patients who received a HCT2 for relapsed malignant hematological diseases. **Casuistic and method:** Review of the medical records of pediatric patients who underwent a HCT2 for relapsed malignant hematological diseases in two institutions from 2013 to 2023. OS was estimated using Kaplan-Meier survival analysis. The conventional HCT Comorbidity index (HCT-CI) was calculated for all patients (<http://www.htcti.org/Home/Calculator>) categorized in $<$ or ≥ 2 . **Results:** Nineteen patients with a median age of 10 years (range, 2–17) underwent HCT2 for B-ALL (n = 8), T-ALL (n = 2), AML (n = 5), CML-BC (n = 2), MDS (n = 1) and JMML (n = 1). Donor types were unrelated (n = 4), haploidentical (n = 11), and unrelated cord blood (n = 4). Donors were different at HCT2 in all patients and all haploidentical HCT2 used the other haplotype. All nineteen patients received myeloablative conditioning, and 52% (n = 10) were in remission at HCT2. The median remission duration after HCT1 was 12 months (range, 2–22) and the median time between transplants was 16 months (range, 5–30). The median follow-up of surviving patients after HCT2 was 33 months (range, 9–117), with 47% alive at time of analysis. The most common cause of death was disease recurrence (n = 6, 31%). At time of analysis, OS, PFS, relapse, and Transplant-Related Mortality (TRM) were 47%, 42%, 45%, and 21%, respectively. OS was 37% (3/8) for B-ALL. All T-cell ALL, CML-BC, MDS and JMML patients are alive, but all 5 patients with AML have died. None of the latter have used post-HCT maintenance to prevent relapse. Pre-HCT2 remission status did not appear to influence OS and PFS, since of 11 patients in remission, 5 remain alive and disease-free. Of the 8 patients transplanted with active disease, 6 remain in remission. Ten patients had HCT-CI < 2 pre HCT2, and 3 of 10 have died. However, 7 out of 9 patients with HCT-CI score ≥ 2 died (HR = 4.8, p = 0.007). **Conclusion:** A second HCT can be feasible for patients with relapsed malignant hematological diseases. Overall survival is higher than 40%, suggesting

that this approach may cure a proportion of the patients, particularly those with HCT-CI < 2 pre HCT2.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.981>

SÍNDROME VEXAS (SV): POSSIBILIDADE DE TRANSPLANTE ALOGÊNICO?

ML Puls, TFN Araujo, BA Souza, CF Morais, RS Szor, VC Molla, ACA Maia, CD Liz, PHA Moraes, CAR Silva

Hospital Nove de Julho (DASA), São Paulo, SP, Brasil

Introdução/objetivos: Descrição de diagnóstico e condução de caso SV. **Material e métodos:** Relato de caso descritivo e observacional, a partir de dados de prontuários eletrônicos, com consentimento do paciente. **Resultados:** Paciente de 73 anos, masculino. Relato de familiares de febres recorrentes, artralgias com prejuízo de deambulação, cerca de 10 “pneumonias” no último ano e três acidentes vasculares encefálicos (o último, há 1 ano da admissão). Seus hemogramas apresentavam anemia e plaquetopenia discreta. Equipe médica externa levantou a possibilidade de SV, confirmada por sequenciamento genético demonstrando variante c121 A>G no gene UBA1, com troca de metionina na posição 41 por valina. Frente quadros de febre e dispneia, recebeu diversos ciclos de corticoterapia, sem melhora e com desenvolvimento de fibrilação atrial, abordada com ablação de apêndice atrial e controle com carvedilol e amiodarona. Iniciado tratamento com tocilizumab em 8 mg/kg IV. No dia da segunda aplicação do medicamento, referiu dispneia e relatou febres de 39°C aferidas diariamente há 4 dias da admissão. Clinicamente, apresentava dessaturação, estertores bilaterais e hipotensão, sendo optado por internação em leito de terapia intensiva. Tomografia de tórax demonstrou volumosa consolidação no lobo inferior direito. Ressonância de crânio apresentou encefalomalácia em giros pré e pós-central, centro semioval frontal posterior e lóbulos parietais superior e inferior à direita além de focos de isquemia em fase subaguda subcorticais e sequelas vasculares na periferia do hemisfério cerebelar direito e nucleocapsulares. Recebeu suporte fisioterapêutico, ceftriaxona, azitromicina e metilprednisolona 1 mg/kg/dia. Na admissão em nossa instituição, apresentava os seguintes resultados laboratoriais: Hb 11,1 g/dL, VCM 107,6 fL, leucócitos 3.800 mm³, segmentados 3.268 mm³, linfócitos 418 mm³, plaquetas 119.000 µL, creatinina 1.34 mg/dL, IgA 214 mg/dL, IgG 693 mg/dL, IgM 129 mg/dL, DHL 593 UI/L. Suas provas de hemólise (teste de antiglobulina direto, haptoglobulina, bilirrubinas), sorologias virais, perfil reumático (fator reumatoide, FAN, ANCA), coagulograma e perfil tireoideano estavam dentro da normalidade. Foi solicitado avaliação da equipe de Hematologia. Optado em realizar avaliação medular – Mielograma (normocelularidade, normomaturação, discreta hipoplasia megacariocítica, precursores granulocíticos e eritróides vacuolizados; ausência de blastos); Imunofenotipagem (ausência de população celular com imunofenótipo anômalo); FISH (painel SMD/LMA) sem alterações. Ainda em análise

painel NGS de neoplasias mielóides. Indicado anticoagulação plena, melhorou do quadro respiratório após cuidados em suporte intensivo e recebeu alta hospitalar. Ambulatorialmente sendo avaliado a possibilidade de Transplante de Células Progenitoras Hematopoiéticas (TCTH) alogênico. **Discussão:** Paciente apresentou quadro clínico descrito na SV (masculino, idade avançada, febre, artrite, trombozes, anemia macrocítica, plaquetopenia, inflamação pulmonar) confirmado com vacuolização eritro-granulocítica medular e mutação de UBA1. O tratamento da SV ainda não está bem estabelecido. Considerando o risco de evolução clonal, infecções e trombozes recorrentes, além de complicações terapêuticas iniciais, o TCTH está sendo avaliado. **Conclusão:** o TCTH pode ser cogitado como abordagem curativa frente respostas subótimas a tratamentos pregressos e complicações decorrentes dos mesmos em pacientes elegíveis com SV.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.982>

ENHANCED ANTI-TUMOR ACTIVITY OF CD19-CAR-NK CELLS BY INCORPORATING IL-27

AFB Biggi^a, RN Silvestre^a, JTC Azevedo^a, MC Tirapelle^a, KCR Malmegrim^{a,b}, ML Figueiredo^c, DT Covas^a, V Picanço-Castro^a

^a Centro de Terapia Celular (CTC), Hemocentro Regional de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brazil

^b Departamento de Análises Clínicas, Toxicológicas e Ciência dos Alimentos, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brazil

^c Department of Basic Medical Sciences, Purdue University, West Lafayette, Indiana, USA

Autologous T-cells expressing Chimeric Antigen Receptor (CAR) have shown great efficacy against hematologic malignancies, however, severe side effects limit their clinical use. Natural Killer (NK) cells are an attractive alternative to T-cells as carriers for CARs, since they could be used as an allogeneic treatment, and have no, or minimal, risk for Cytokine Release Syndrome (CRS). CAR-NK cells have recently shown promising effect against leukemia without serious side effects after adoptive transfer. Possible allogeneic application of CAR-NK cells could dramatically reduce the costs of such adoptive cell therapy, nevertheless sufficient *ex vivo* expansion of NK cells remains challenging. Transgenic expression of cytokines in CAR-NK cells was shown to partially improve pro-survival or proliferative properties (e.g., IL-15), however what is the optimal cytokine for CAR NK cells is not clear to date. Here, we compared 2nd generation CD19-targeted CAR (CAR.19) with a fourth generation CAR.19 coexpressing IL-27 (CAR.19-IL27) in promoting NK-92 cell line proliferation, activation, and cytotoxic activity against B-cell cancers. CAR constructs were inserted into lentiviral vectors and subsequently transduced into the NK-92 cell line. Effects of CAR-NK cells were assessed against CD19-expressing B-cell lines NALM-6 or Raji *in vitro* and *in vivo* in a murine model of B-cell neoplasia with Raji

cells. Tumor burden was measured by bioluminescence and by the curve of survival. We have demonstrated that CAR.19-IL27 exhibits a superior expansion capacity in comparison to both NK-92wt and CAR.19 cells. Moreover, CAR.19-IL27 cells showed higher cytotoxicity towards NALM-6 and Raji compared to CAR.19 *in vitro* (**p < 0.001). Degranulation assay, assayed by CD107a, showed that CAR.19-IL27 have higher expression of CD107a compared to CAR.19 cells (**p < 0.001), which indicates increased secretion of perforin and granzymes. Our systematic transcriptome analysis of activated NK-92 CAR variants shows that IL-27 may be involved in the PI3K/AKT, and MAPK signaling pathways, as genes related to proliferation from these pathways were increased, e.g., PDK1, RPS6, MYC, and PGK1. *In vivo* studies with a xenograft mouse model of B-cell neoplasia showed that CAR.19-IL27 reduced tumor burden compared to CAR.19-treated. Altogether, CD19-CAR NK cells co-expressing IL-27 showed potent and selective antitumor activity with the potential to improve clinical use of CAR NK cells.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.983>

MAGE-A4-CAR-NK CELL THERAPY FOR THE TREATMENT OF SOLID TUMORS

S Ebrahimabadi, D Schmidt, MC Tirapelle, DT Covas, VPE Castro

Centro de Terapia Celular (CTC), Hemocentro de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil

Introduction: Natural Killer (NK) cells are a promising source for Chimeric Antigen Receptor (CAR) cell-based therapies due to their MHC independency for activation, intrinsic ability against tumor cells, rapid cytokine production, and low potential to cause graft-versus-host-disease. Conventional CARs only recognize cell surface antigens, sparing numerous intracellular tumor-associated antigens. MAGE-A4 intracellular antigen is highly expressed in different cancers and has low expression in normal tissues. Following its expression within cells, MAGE-A4 is presented on the cell surface in association with HLA-A*02, conferring a cancer-specific antigen profile. This project uses a TCR-like CAR, and an innovative human GITR signaling domain, developed by our collaborator, Prof. Shiku Hiroshi at Mie University. This CAR construct demonstrates the ability to recognize the intracellular tumor-associated antigen MAGE-A4 when presented by HLA-A*02 molecules. This anti-MAGE-A4 CAR is presently undergoing evaluation in a multi-institutional phase 1 study. **Objectives:** The primary aim of this study is to create an off-the-shelf CAR-NK cell product, using the anti-MAGE-A4 CAR, designed to target the HLA-A*02 complex along with a specific epitope of the MAGE-A4 antigen and to evaluate the therapeutic efficiency of these cells in the treatment of MAGE-A4+ solid tumors including melanoma. **Material and methods:** LentiX-HEK293T cells were transfected with MAGE-A4 CAR DNA and helper plasmids to produce LV viral particles. K562 cell line were used for viral titration. NK-92 cell line were transduced using lentivirus particles with MOIs 10, 5, and 3. After

48 hours, the cells were evaluated by flow cytometry for CAR expression. Subsequently, anti-MAGE-A4 CAR NK-92 positive cells were enriched using magnetic beads. Meanwhile, target cell lines A375-Luc (MAGE-A4+), and HCT116-Luc (MAGE-A4-) were evaluated for MAGE-A4 expression by flow cytometry. To measure the specificity and cytotoxicity of anti-MAGE-A4 CAR NK-92, these cells were co-cultured with target cell lines expressing luciferase at different effector to target ratios. Cytotoxicity-mediated killing was assessed using bioluminescence-imaging systems (IVIS), quantifying the decrease of luminescence from baseline. **Results:** We conducted NK cell transduction using MOIs of 10, 5, and 3. Our observations revealed transduction efficiencies of 52%, 49.1%, and 48.7% respectively. Next, CAR positive cells were selected and the percentage of anti-MAGE-A4 CAR-NK-92 cells increased to 99.4% and these cells were used for co-culture with target cell lines. The results of MAGE-A4 expression in A375 cell line was 68.6%, and 2.54% in HCT116. The cytotoxicity of anti-MAGE-A4 CAR-NK-92 effector cells against A375 target cell line is around 80% in the ratio of 1:1 and 5:1. MAGE-A4-CAR-NK cells demonstrated enhanced effectiveness in killing A375 cells when compared to NK92-WT cells ($p < 0.05$), underscoring the specificity of the CAR vector. **Discussion:** Previous Studies done by Dr. Shiku team have already demonstrated the effectiveness of TCR-like CAR-T cells against MAGE-A4+ tumors. Our study is the first to demonstrate the effectiveness of this anti-MAGE-A4 CAR incorporating GITR as a costimulatory domain in NK cells. **Conclusion:** This study has the potential to create a new off-the-shelf advanced cell therapy approach against MAGE-A4+ malignancies.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.984>

CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DO POTENCIAL ANTITUMORAL IN VITRO DE CÉLULAS NK-92-CAR ANTI-GD2 COM EXPRESSÃO DE GITRL

MC Tirapelle, D Tadeu, VP Castro

Hemocentro de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, SP, Brasil

O desenvolvimento de terapias alogênicas (*off-the-shelf*) utilizando o Receptor Quimérico de Antígeno (CAR) visa reduzir limitações das terapias autólogas, como a necessidade de compatibilidade HLA e aumento do tempo de espera do paciente em razão do tempo de manufatura. Nesse contexto, as células NK podem ser utilizadas como uma fonte alogênica, visto que não dependem de compatibilidade HLA, possuem alta capacidade citotóxica exercendo atividade antitumoral por meio de seus mecanismos fisiológicos e produzem menos efeitos colaterais. As células NK podem ser utilizadas como um produto de uso clínico imediato para atender maior demanda de pacientes. Apesar do grande sucesso das imunoterapias utilizando CAR, o tratamento de tumores sólidos ainda é um grande desafio. O microambiente tumoral contém barreiras físicas e metabólicas que dificultam a entrada e sobrevivência das células do sistema imune, uma

das razões é a presença de células imunossupressoras, como as células T reguladoras (Treg). Estas células possuem o receptor GITR e a interação com seu ligante GITRL pode inibir a ação supressora das Treg e fornecer um sinal co-estimulatório para células T e NK. Assim, o presente estudo visa avaliar um CAR anti o antígeno GD2, o qual tem sido amplamente estudado devido à sua alta expressão em tumores sólidos como neuroblastoma e melanoma. No entanto, os ensaios clínicos apresentam resultados insatisfatórios, devido a falta de persistência e potência das células T e um microambiente tumoral imunossupressor. Partimos da hipótese de que a combinação de um CAR anti GD2 com a expressão de GITRL pode aumentar o potencial citotóxico em tumores sólidos e inibir Treg. As células NK-CAR foram geradas, caracterizadas e os ensaios de citotoxicidade in vitro por meio de co-cultivo com as células GD2+ foram realizados pelos métodos de citometria de fluxo e bioluminescência. Ambas as NK-CAR obtiveram pureza de 96% sem perda de expressão com o tempo. A cinética de crescimento mostrou que ambas as células CAR obtiveram resultados superiores em relação à NK-92, que obteve fator de expansão de 225 vezes, enquanto as CARs de 600 (antiGD2) e 800 (antiGD2-GITRL). O ensaio de citotoxicidade com a linhagem de neuroblastoma SH-SY5Y (GD2+) foi realizado durante 12 e 24 horas e analisadas por citometria de fluxo. Tanto na proporção 1:1 quanto 3:1 (alvo:efetora) as células CAR tiveram maior citotoxicidade em relação ao controle (30%–40%) mesmo com a presença de mais células alvo do que efetoras. Pelo método de bioluminescência foi utilizada a linhagem de melanoma SK-MEL28-S6 (GD2+). Neste ensaio, observou-se que as células NK-92 não apresentaram capacidade citotóxica. Por outro lado, as células CAR-antiGD2 manifestaram níveis de citotoxicidade de 15% (após 24 horas) e 60% (após 48 horas), enquanto as células CAR-antiGD2-GITRL exibiram taxas de citotoxicidade de 40% (após 24 horas) e 80% (após 48 horas). Os resultados obtidos até o momento mostraram que após a expansão as células NK-CAR alcançaram melhores parâmetros cinéticos mantendo elevado grau de pureza. Além disso, as células NK-CAR antiGD2 demonstraram habilidade em induzir citotoxicidade em duas linhagens tumorais distintas GD2+. As próximas etapas do presente estudo têm como objetivo avaliar a citotoxicidade das células NK-CAR em linhagens provenientes de glioblastoma multiforme e avaliar o efeito da molécula GITRL no bloqueio de células Treg.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.985>

TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOIÉTICAS: RESULTADOS OBTIDOS EM ONZE ANOS DE EXPERIÊNCIA NO PROCÉLULA – TERAPIA CELULAR, RJ, BRASIL

CHC Ribeiro, MP Santos, DR Vidal, CMB Finkel, JPR Azevedo

Procélula – Terapia Celular – Grupo Vita, Belo Horizonte, MG, Brasil

A demanda de transplantes autólogos de CPH tem se apresentado crescente ao longo do período de onze anos no estado do Rio de Janeiro. O Procélula vem colaborando para atendê-la no setor privado, incrementando investimentos técnicos e de infraestrutura. Apresentamos os resultados e as características técnicas utilizadas para o seu desenvolvimento. Dezembro de 2011 a maio de 2023 foram atendidos 1172 pacientes (668 mielomas, 457 linfomas e 47 outras doenças) com mediana de idade de 56 anos (22 pediátricos – 7 meses a 14 anos; 1150 adultos – 15 a 76 anos). Para a coleta, as aféreses foram iniciadas no primeiro dia em que os pacientes apresentaram ≥ 10 células CD34+/mm³ circulantes. Foram colhidas, em média, 4 volemias para células mononucleares em CobeSpectra ou Óptia e a quantificação de leucócitos foi realizada em Contador Automático ABXMicrosES60. Os produtos foram criopreservados em Solução de Hidroxietilamido (HES) em concentração a 5,83%, albumina humana a 4% e dimetilsulfóxido a 5% do volume final, divididos em frações de 60 a 115 mL, com concentração celular alvo de 2–3×10⁸ leucócitos totais/mL. Estas frações foram acondicionadas em freezer -80°C e mantidas à temperatura constante até a data do transplante. A viabilidade celular foi definida por microscopia óptica e exclusão por azul de trypan. Para quantificação de CPH utilizamos citometria de fluxo para células CD34+/CD45^{low}, segundo metodologia definida pela ISHAGE, em citômetro FACScalibur (B&D). Realizamos ensaio clonogênico com sistema MACSTM HSC-CFU Media (Miltenyi Biotec) para crescimento de unidades formadoras de colônias de granulócitos e monócitos (UFC-GM) que foram observadas em microscopia óptica invertida 14 a 16 dias após a incubação a 37°C. Dos 1172 pacientes analisados, 1242 realizaram mobilizações com G-CSF (53 associadas à quimioterapia, 400 ao Plerixafor e 14 à quimioterapia e Plerixafor; 1209 com coleta e 63 falhas de mobilização sem coleta) e 1750 aféreses. A média de CPH circulantes antes da aférese foi de 31 CD34+/mm³ (0–410), com média de 4,09×10⁶CD34+/Kg (0,11–50,50) colhidas. Os produtos congelados apresentaram concentração celular média de 2,63×10⁸/mL (0,23–6,61) com recuperação de 109,44% no descongelamento (52,40–283,33). Apresentaram viabilidade celular > 99% antes da criopreservação, e recuperaram em média 91,88% (68,05–99,90) da viabilidade e 76,1% (5,5–830,5) das UFC-GM no descongelamento. Foram realizados 3371 ensaios funcionais, e a relação entre eles (CD34/UFC-GM) foi de 2,60 (0,7–88,9) na amostra fresca e 3,38 (0,7–91,1) na descongelada. 1110 pacientes realizaram o transplante com média de 3,69×10⁶ CD34+/Kg (1,20–19,79) e 1,67×10⁶ UFC-GM/Kg (0,04–10,60) infundidas. A média foi de 10 dias da pega de granulócitos (8–18). Estes dados corroboram com os apresentados anteriormente, reforçando que a criopreservação a -80°C com HES e baixa concentração de DMSO resulta em excelentes desfechos clínicos.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.986>

PRODUCTION OF “UNIVERSAL” CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR (CAR) T CELLS THROUGH A HIGHLY EFFICIENT CRISPR/CAS9-INDUCED KNOCKOUT OF THE ENDOGENOUS TRAC GENE

SCG Lima^a, R Rossetti^a, AU Quadros^b, KS Esteves^a, IP Furtado^a, DMC Fantacini^b, RM Silveira^a, DT Covas^a, LEB Souza^a

^a Centro de Terapia Celular (CTC), Hemocentro de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil

^b Núcleo de Biotecnologia de Ribeirão Preto, Fundação Butantan, Ribeirão Preto, SP, Brazil

Allogeneic Chimeric Antigen Receptor (CAR) T cell therapy represents a promising approach to overcome the accessibility limitations of conventional autologous treatment. Some advantages of such allogeneic therapy include the availability of an off-the-shelf product, cost reduction associated with production scalability, and the selection potential of fitter third-party T cells as long as immune incompatibility restrictions are addressed. Genome editing technologies are applied to overcome HLA-incompatibility barriers, giving rise to a universal product, mainly by depleting the T Cell Receptor (TCR) to prevent graft-versus-host disease development. Here, we describe a refined platform for universal anti-CD19 CAR T cell production by disrupting the TCR alpha-chain constant region (TRAC gene) through a high-fidelity CRISPR/Cas9 system. Activated human T cells from three healthy donors were modified in a two-step engineering process: transduction with a lentiviral vector coding the anti-CD19 CAR, followed by Ribonucleoprotein (RNP) electroporation. RNPs were produced prior to electroporation through the complexation of the high-fidelity Cas9 protein with the single guide RNA (sgRNA) and poly-L-glutamic acid polymer association to prevent protein aggregates. We followed the viability and growth kinetics over twelve days of manufacturing and assayed the produced cells on days nine and twelve for CAR/TCR expressions and antitumor efficiency, respectively. Cell viability was consistent between non-transduced (UTD), transduced (CAR), and transduced+electroporated (uCAR) T cells, with the frequency of live cells reaching 85% after two days of transduction and 63% three days post-electroporation. Despite that, CAR T cells exhibited slightly higher expansion compared to UTD and uCAR T cells (11.13 ± 7.18 vs. 5.93 ± 3.72 and 8.23 ± 4.21-fold expansion on day twelve, respectively), which was also affected by donor-to-donor variability. We observed similar transduction efficiency between CAR (48.7±8.6%) and uCAR T cells (43.4±9.4%). Within the latter group, we got 39.2% (±4.9%) of CAR+/TCR– cells and an overall 86.1% (± 3.4%) TCR– cells, highlighting the high efficiency of TCR disruption in our genome editing platform. We then analyzed the in vitro antitumor potential of CAR and uCAR T cells by coculturing them with luciferase-expressing tumor cell lines (1:1 effector-to-target ratio) for 48h. CAR and uCAR T cells exhibited potent cytotoxic activity against CD19+ Nalm6 cells, with uCAR T cells displaying superior performance (72.36 ± 1.41% of cell lysis vs. 54.21 ± 2.45% for CAR T cells; p≤0.05). Enhanced

antitumor activity of uCAR T cells was associated with an increased release of IFN- γ in coculture supernatant (217.29 ± 14.58 pg/mL) compared to unedited CAR T cells (125.67 ± 1.2 pg/mL; $p \leq 0.01$). Both CAR and uCAR T cells spared CD19–K562 cells, demonstrating the robust cytotoxic function and target specificity of the CAR T cell products. Collectively, these findings validate our manufacturing platform for generating universal anti-CD19 CAR T cells with high genome editing efficiency. These results lay the groundwork to consolidate an off-the-shelf allogeneic CAR-T cell therapy for B-cell malignancies and potentially for any other tumor type.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.987>

CISTITE HEMORRÁGICA POR POLIOMAVÍRUS APÓS TRANSPLANTE ALOGÊNICO DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS: UMA PERSPECTIVA ATUALIZADA

FZ Piazero^a, LHA Ramos^a, RS Vasconcelos^a, GO Borges^b, PDA Freixo^b, VMP Sousa^b, LM Castellano^b, FCB Silva^b, JVP Neto^a

^a CETTRO-Oncoclínicas, Brasília, DF, Brasil

^b Universidade de Brasília, Brasília, DF, Brasil

Introdução: O poliomavírus é um DNA vírus da família Papovaviridae são conhecidos dois vírus com potencial patogênico humano, JC e BK vírus. A reativação viral é relatada em 50% a 60% dos pacientes submetidos ao Transplante Alogênico de Células Tronco Hematopoéticas (TACTH), sendo a cistite hemorrágica a infecção mais prevalente, ocorrendo na fase de aplasia do TACTH, com resolução após pega da enxertia. **Objetivos:** Descrever um caso incomum de reativação do poliomavírus após enxertia do TACTH. **Resultados:** Paciente feminina, 30 anos, portadora de Leucemia Mielóide Aguda (LMA) de alto risco (cariótipo complexo, +8), submetida TACTH aparentado 10 10 com irmã. O condicionamento foi ciclofosfamida e bussulfano. A imunoprofilaxia foi com metotrexate e tacrolimus. Apresentou de intercorrências durante TACTH: neutropenia febril, mucosite grau 3, Doença de Enxerto Contra Hospedeiro (DECH) de pele grau 3 e intestino grau 2, com melhora após uso de corticoide. Apresentou pega da enxertia no D+25 e alta hospitalar no D+30. Na avaliação do quimerismo misto no D+30: 100% de células do doador, Doença Residual Mínima (DRM) negativa e cariótipo normal. No D+80, paciente apresentou sinais de pancitopenia, sendo verificado presença de 5% de blastos na medula óssea com características idênticas ao diagnóstico e 80% de quimerismo. Iniciou com protocolo de infusão de linfócitos do doador e uso de azacitidina para controle da doença de base. A reavaliação da DRM evoluindo com 20% de blastos e quimerismo de 60% de células do doador, associada reativação da DECH aguda de pele grau 3, onde iniciou-se corticóide 1 mg/kg. O paciente evolui com disúria intensa e hematúria macroscópica com coágulos associada espessamento vesical moderado, sendo identificado poliomavírus na urina pela Reação da Cadeia da Polimerase (PCR) associado início do protocolo de reindução de LMA pós recaída de TACTH. Iniciou-se ciprofloxacina associada imunoglobulina com melhora parcial dos

sintomas. Após importação, iniciamos com cidofovir associado probenecide, com resolução completa da infecção após 3 dias do tratamento e negatificação do PCR urinário para poliomavírus. A paciente evolui a óbito por candidemia disseminada e refratariedade a quimioterapia para LMA. **Conclusão:** Apesar da alta prevalência da soropositividade para vírus BK nos indivíduos imunossuprimidos, não há relatos descritos na literatura de cistite hemorrágica em fase tardia do TACTH durante protocolo de infusão de linfócitos do doador em paciente com perda da enxertia e recaída da doença de base.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.988>

INFECÇÃO POR SPHINGOMONAS PAUCIMOBILIS EM PACIENTE COM TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS: UM AGENTE INFECCIOSO EMERGENTE ASSOCIADO À ASSISTÊNCIA À SAÚDE

FZ Piazero^a, LHA Ramos^a, RS Vasconcelos^a, EKV Grigorio^b, LF Benedito^b, ML Rocha^b, HA Aquino^b, JG Melo^b, JVP Neto^a

^a CETTRO-Oncoclínicas, Brasília, DF, Brasil

^b Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, Brasília, DF, Brasil

Introdução: A *Sphingomonas paucimobilis* (cepa ATCC 29837) é um Bacilo Gram-Negativo Não Fermentador (BGNF) oportunista, única espécie do gênero com relevância clínica. Geralmente, apresenta baixa virulência. As unidades hematológicas têm as maiores taxas de infecções nosocomiais, devido aos tratamentos intensivos e imunossupressão severa. Dentre as condições mais associadas a infecção, bacteremia e septicemia são as mais comuns. A taxa de mortalidade associada às complicações é de 5,5%. **Objetivos:** Descrever um relato de caso de infecção por *S. paucimobilis* em paciente portadora de Mieloma Múltiplo de Cadeia Leve (LCMM) sujeita a Transplante autólogo de Células-Tronco Hematopoéticas (TCTH). **Resultados:** E.M.P., sexo feminino, 56 anos, portadora de Mieloma Múltiplo de Cadeia Leve (LCMM) kappa [R-ISS = 2, ISS = 2, DS = 1] submetida a TCTH em condicionamento com melfalano 200 mg/m² (MEL200). Evoluiu do transplante com mucosite oral, febre e colite neutropênica necessitando de intervenção com antimicrobianos. Já estava em uso de antifúngicos profiláticos. Iniciou-se a terapêutica com cefepima, porém houve persistência da febre e decidiu-se escalar o tratamento para meropenem e anidulafungina. Bactérias *S. paucimobilis* foram encontradas em hemocultura e o tratamento com carbapenêmicos foi mantido até melhora clínica. **Conclusão:** Apesar da baixa virulência, a *S. paucimobilis* pode infectar tanto indivíduos saudáveis quanto imunocomprometidos e levar ao choque séptico. Logo, encorajamos vigilância ambiental, avaliação de dispositivos invasivos, cultura e terapia antimicrobiana apropriada especialmente em pacientes neutropênicos e com comorbidades. Incluindo aqueles submetidos a TCTH.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.989>

FREQUÊNCIA ALÉLICA DE HLA POR NGS DOS DOADORES VOLUNTÁRIOS DE MEDULA ÓSSEA CADASTRADOS NO LABORATÓRIO DE HLA DO HEMOCENTRO DE RIBEIRÃO PRETO

VT Santos, NHS Deghaide, GV Martins,
MS Domeneghetti, APB Correa, RN Entz,
ACM Roque, GL Sartori

Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto
(FUNDHERP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

Objetivos: Atualmente, temos em média 5.624.450 registros de doadores cadastrados no Redome (REDOME – Registro Nacional de Doadores Voluntários de Medula Óssea) com interesse em se tornarem doadores de medula óssea. Logo, realizou-se estudo observacional longitudinal retrospectivo de dados fornecidos pela plataforma de análise de NGS: TSV, de 2021 até a presente data para identificar a frequência alélica dos doadores cadastrados pela Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto junto ao Laboratório de HLA. **Materiais e métodos:** Utilizou-se a base dados da plataforma do software de análise de NGS (Next Generation Sequencing) Type Stream Visual (TSV), com dados obtidos dos resultados da tipificação HLA de cadastro de doadores voluntários de medula óssea no Hemocentro de Ribeirão Preto-SP, de junho de 2021 a julho de 2023. Os grupos alélicos foram tipificados molecularmente em alta resolução para aos alelos HLA Classe I (locus A, B e C) e II (locus DRB1, DQA1, DQB1, DPA1, DPB1). Foram utilizados filtros do TSV e planilhas excel para identificação da frequência de todos os alelos presentes nos cadastros. **Resultados:** O estudo abrangiu doadores voluntários de medula óssea cadastrados na Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto-SP, de Junho de 2021 a Julho de 2023. Com auxílio do Software TSV, foi possível identificar quais alelos são mais frequentes para classe I e classe II destes doadores, assim como perceber a presença de alelos não frequentes. Os alelos mais encontrados para classe I – foram: A*02:01, A*01:01, A*03:01, A*24:02. B*07:02, B*08:01, B*14:02, B*15:01. C*04:01, C*06:02, C*03:04, C*02:02. Para classe II – obtivemos: DPA1*01:03, DPA1*02:01, DPA1*02:02. DPB1*01:01, DPB1*03:01, DPB1*04:01. DQA1* 01:02, DQA1*02:01, DQA1*01:01. DQB1*03:03, DQB1*02:02, DQB1*03:02. DRB1*07:01, DRB1*03:01, DRB1*01:01. Foram encontradas tipificações não frequentes para Classe I: A*01:156, A*02:872, A*03:351. B*07:120, B*08:188, B*15:146, B*18:145, B*35:386. C*02:168, C*03:407, C*06:289, C*07:985. Como em Classe II: DQB1*03:296, DQB1*03:393, DQB1*05:234. DRB1*03:124, DRB1*03:181, DRB1*11:261. **Discussão:** As características apresentadas quanto as frequências alélicas em HLA vem se tornando similar entre as populações. Assim como as frequências alélicas, a presença ou ausência de alguns alelos específicos se associam aos cadastros de doadores voluntários de medula óssea (Pimthanotai et al., 2001; Luo et al., 2002; Piancatelli et al., 2004; Ayed et al., 2004). Ferreira (2007), identificou doadores voluntários mais frequentes para HLA-A*02:01 em estudo realizado no Maranhão, onde também apresentou maior frequência no locus DRB1*07:01. De acordo com Guimarães (2015) em outro estudo similar de frequência alélica: A*02, A*24, A*03, A*01, B*07, DRB1*07 e DRB1*01 fazem parte dos grupos mais frequentes cadastrados no REDOME. No estado de São Paulo (Campagnuolo, D. G., Cita, R. F., & Colombo, T. E.

2018) demonstram também a prevalência de alelos mais frequentes em doadores, sendo A*24, A*03, DQB1*03 e DRB1*01 em voluntários cadastrados para doação de medula óssea. **Conclusão:** A implantação da metodologia de tipificação de HLA por alta resolução (NGS) demonstrou uma melhoria na avaliação do perfil dos cadastros de doadores voluntários de medula óssea, tornando-se possível uma avaliação imunológica mais precisa dos doadores voluntários aos receptores. Os resultados obtidos neste estudo somam-se aos já existentes, demonstrando a miscelânea da população do Brasil e polimorfismo genético do Sistema HLA.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.990>

AValiação DO PROCESSO DE OBTENÇÃO DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOIÉTICAS DE SANGUE PERIFÉRICO EM UM SERVIÇO DE HEMOTERAPIA DO RIO DE JANEIRO

RFM Fernandes^a, SCM Pereira^a, IJF Motta^a,
AG Vizzoni^b

^a Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^b Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI/FIOCRUZ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: O uso de Células Progenitoras Hematopoiéticas de Sangue Periférico (CPHSP) tem sido associado a uma recuperação mais rápida de neutrófilos e plaquetas e a uma maior probabilidade geral de sobrevida global e livre de doença do que o transplante de medula óssea. Na coleta de CPHSP, a saída de células-tronco no sangue periférico é estimulada com regimes de mobilização que incluem, de forma padrão, o Fator estimulador de Colônias de Granulócitos (G-CSF) com ou sem quimioterapia e o uso de um antagonista do Receptor de Quimiocinas 4 (CXCR4), como Plerixafor para pobres mobilizadores. **Objetivo:** Avaliar a Eficácia Global (EG) da coleta de células progenitoras hematopoiéticas periféricas autólogas em 3 diferentes separadoras celular no serviço de Hemoterapia do INCA e identificar preditores de uma coleta bem-sucedida (número de células coletadas CD34+ $\geq 2 \times 10^6$ /kg). **Materiais e métodos:** Foram analisadas e revisadas as coletas de CPHSP autólogas entre 2012 e 2020. Os dados foram analisados pelo software SPSS® 22. Foram descritas as frequências simples das variáveis categóricas sociodemográficas. As variáveis contínuas foram descritas através das medidas-resumo de acordo com cada variável como: média, mediana, desvio-padrão e Intervalo-Interquartilico (IQR). **Resultados:** A amostra foi constituída de 414 pacientes, onde foram realizados 848 procedimentos de coleta, dos quais 361 (42,6%) foram realizados na máquina de aférese Haemonetics®, 301 (35,5%) na COBE® Espectra e 186 (21,9%) na Optia Spectra®. A idade dos participantes variou entre 2 e 76 anos, sendo a média das mulheres de 43,7 anos e dos homens de 42,7 anos, com maior prevalência de indivíduos do sexo masculino (62,8%). Os diagnósticos mais frequentes foram: Mieloma Múltiplo (38,6%), Linfoma de Hodgkin (30,4%) e Linfoma não Hodgkin (26,2%). A maioria dos pacientes (80,2%) foram mobilizados com G-CSF isolado, 15,7% usaram G-CSF com Plerixafor e 4,1% fizeram

uso de G-CSF com quimioterapia. A eficácia global do procedimento de coleta de CPHSP por aférese foi de 64,9%. Foi observado que 92 pacientes (22,2%) não atingiram o limiar de 2×10^6 /kg células na 1ª coleta. **Discussão:** A eficácia da coleta de CPHSP por aférese depende de fatores físicos e biológicos. Os fatores físicos estão associados a particularidades do sistema de coleta como raio e rotação, gradiente de densidade dos elementos sanguíneos e, o volume de sangue processado. Já os fatores biológicos são disponibilidade de células CD34+ pré-coleta no sangue periférico e, o movimento das mesmas entre os espaços intra e extravascular. Reconhecidamente, o fator mais importante para sucesso da coleta de CPHSP é o CD34+ pré-coleta. De forma similar a diversos estudos encontramos que o CD34+ pré-aférese se relaciona de forma positiva com o CD34+coletado. **Conclusão:** A necessidade de estratégias de mobilização mais eficazes em pacientes difíceis de mobilizar, reduzir recursos e custos de regimes de mobilização e reduzir o medo do paciente pela dor e a inconveniência de regimes de vários dias, está no cerne dos estudos atuais para entender e direcionar os mecanismos de mobilização e, consequentemente, realizar a melhor coleta de CPHSP possível com toxicidade tolerável e, em um único dia, deixando os dias subsequentes para eventuais complementações.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.991>

EMPOWERING CAR-T CELL THERAPY: GITRL COSTIMULATION FOR ENHANCED ANTITUMOR RESPONSE AND IMMUNOSUPPRESSION RESISTANCE IN SOLID TUMORS

IP Furtado^a, RM Silveira^a, R Rossetti^a,
DMC Fantacini^{a,b}, SCG Lima^a, L Tsyrenov^c,
H Shiku^c, LEB Souza^a, DT Covas^a

^a Centro de Terapia Celular (CTC), Hemocentro de
Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (USP),
Ribeirão Preto, SP, Brazil

^b Instituto Butantan, São Paulo, SP, Brazil

^c Mie University, Tsu, Japan

The treatment of solid tumors with CAR-T cells is challenging due to the complex tumor microenvironment that impairs infiltration and persistence of injected cells. Thus, enhancing persistence and resistance to exhaustion of CAR-T cells is desirable to maximize therapeutic efficacy. GITR, a T cell costimulatory molecule, plays a crucial role in modulating T cell activation and function. When engaged by its ligand GITRL, GITR signaling promotes T cell proliferation, cytokine production, and survival, leading to enhanced effector functions. Additionally, GITR activation can counteract the suppressive effects of Tregs, promoting a more robust and effective immune response. Hence, our hypothesis is that coexpressing a CAR against the tumor antigen GD2 with GITRL will enhance antineoplastic effects and may reduce local immunosuppression and T cell exhaustion. To test our hypothesis, we generated two lentiviral vectors to express CAR anti-GD2 and another one coexpressing GITRL. After that, we produced lentiviral particles to transduce human primary T cells and flow

cytometry was used to verify the transduction efficiency. After transduction, CAR-T cell proliferation was monitored for 8 days. To assess the functional activity of the CAR-T cells, we performed a coculture assay with T98G Glioblastoma cells (GD2+) and the HCT-166 colon cancer cells (GD2-) using two Effector-to-Target cell (E:T) ratios. Both tumor cell lines were previously engineered to express luciferase to enable cell killing analysis through bioluminescence quantification. After coculture, T cells were recovered, stained with antibodies against four activation/exhaustion markers (PD-1, CTLA-4, TIM-3, LAG-3) and analyzed by flow cytometry. The T cell transduction resulted in 33% of CAR+ cells transduced with CAR.GD2 lentiviral particles and 42% with CAR.GD2/GITRL. Moreover, 8 days after transduction, the T cell proliferation ratio increased in 18 fold and 21 fold to CAR-T.GD2 and CAR-T.GD2/GITRL, respectively. In coculture assays, we observed that both CAR-T cells demonstrated a potent cytotoxic activity, with around 90% of T98G cell lysis, while sparing HCT-116 cancer cells, demonstrating GD2-restricted cytotoxic activity. The analysis of exhaustion markers expression profiles revealed an increase in all four markers observed in CAR-T.GD2 cells. Indeed, when comparing the double-positive cell populations for the most expressed markers (PD-1 and LAG-3), we identified a higher concentration of CAR-T.GD2 cells expressing both markers simultaneously (38%) than CAR-T.GD2/GITRL (13%). These data suggest that the inclusion of the GITRL domain in the CAR-T cell construct may enhance T cell resistance to exhaustion and contribute to functional activity. Therefore, the potential results of this project will foster the development of a new advanced cellular immunotherapy strategy for the treatment of GD2+ neoplasms. These findings could also be applied to enhance the cytotoxic activity and persistence for other CAR constructs.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.992>

COMPARAÇÃO ENTRE O TRANSPLANTE ALOGÊNICO DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS DE MEDULA ÓSSEA APARENTADO E NÃO APARENTADO - UM ESTUDO ECOLÓGICO

PV Villar^a, PCSJ Moreira^a, GF Tosta^b,
JUS Paixão^a, CSMC Silva^a, JMMM Pinheiro^a,
WV Lopes^a, JVFA Cordeiro^c, KG Frigotto^c,
VRGA Valviesse^c

^a Universidade do Grande Rio Professor José de
Souza Herdy (UNIGRANRIO), Rio de Janeiro, RJ,
Brasil

^b Universidade de Santa Cruz do Sul (UNISC), Santa
Cruz do Sul, RS, Brasil

^c Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro
(UNIRIO), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução/objetivos: O transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) de Medula Óssea (MO) é utilizado no tratamento de várias doenças sanguíneas, malignas e não malignas, hereditárias ou adquiridas. No TCTH alogênico, as células-tronco vêm de um doador, idealmente um familiar

com uma composição genética semelhante. Se o paciente não tem um doador aparentado compatível, as células-tronco de uma pessoa não aparentada cadastrada em um bancos de MO que tenha compatibilidade total ou parcial pode ser usada. O objetivo deste trabalho os dados de internações hospitalares no Brasil para TCTH de MO aparentado e não aparentado nos últimos 5 anos. **Material e métodos:** Trata-se de um estudo ecológico, utilizando dados públicos referentes as internações para TCTH de MO alogênico aparentado, comparando com o TCTH alogênico de MO não aparentado no Brasil. Os dados foram coletados do Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH/SUS), entre 2018 a 2022. As variáveis selecionadas foram: internações, e óbitos. O programa Microsoft Excel foi utilizado para tabulação e cálculo das taxas dos dados. **Resultados:** Foram realizadas 1.823 internações para a realização TCTH alogênico de MO aparentado, e para não aparentado foram registradas 663 internações. A taxa de óbitos foi de 6,5% no TCTH alogênico de MO aparentado. No não aparentado a taxa de óbito foi de 6,8%. **Discussão:** Segundo a Sociedade Brasileira de Terapia Celular e Transplante de Medula Óssea (SBTMO), de 2018 a 2022 foram realizados no Brasil 2.531 TCTH alogênicos de MO, desses 76,1% de doador aparentado. Segundo os dados deste estudo, houve um número maior de internações para TCTH alogênicos aparentados comparando com o os não aparentados, corroborando com a literatura. Porém, nossos números de internações para realização do procedimento foram bem menores, isso se deve provavelmente aos casos registrados neste estudo serem somente os realizados pelo setor público. Quanto a taxa de óbitos, na literatura é descrito que os casos dos TCTH alogênicos, quando a medula utilizada é oriunda de um familiar ou do banco de medula óssea, o índice de mortalidade hospitalar é inferior aos 15%, corroborando com nossos dados. O sucesso do TCTH depende de fatores como idade, estado de saúde e doença de base do paciente. O ideal é um doador irmão com HLA (*Human Leucocyte Antigen*) idêntico. A disponibilidade de doadores familiares compatíveis é um fator limitante, e os não aparentados frequentemente são utilizados. Mas suas taxas de sobrevida a longo prazo podem ser inferiores. Apesar da pequena diferença, os transplantes aparentados neste estudo apresentaram uma mortalidade menor, como descrito na literatura. As limitações incluem o fato de o estudo se basear apenas em dados do sistema público de saúde, não fornecendo informações sobre a doença de base ou comorbidades associadas, e compatibilidade do HLA, sendo esses fatores que impactam na sobrevida do paciente. **Conclusão:** Observou-se neste estudo um maior número muito de internações para TCTH alogênico de MO aparentado. Quanto a taxa de óbitos, foi maior no não aparentado, mas similar ao aparentado. Este estudo ressalta a necessidade de aumentar a disponibilidade de doadores compatíveis e promover a conscientização sobre a importância da doação da MO para melhores resultados do TCTH.

VALIAÇÃO PRÉ-TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA DO DOADOR ALOGÊNICO APARENTADO REALIZADO PELA ENFERMEIRA NAVEGADORA DE TERAPIA CELULAR DO SERVIÇO DE HEMOTERAPIA DO HOSPITAL BENEFICÊNCIA PORTUGUESA DE SÃO PAULO

SC Oliveira, AE Lazar, AN Honório, TS Ângelo, F Isidoro, ECBS Bastos, A Larrubia

Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: O transplante de células tronco hematopoiéticas é uma forma de tratamento com potencial curativo para algumas doenças hematológicas, oncológicas, auto imunes e hereditárias. O doador alogênico aparentado pode apresentar composição genética semelhante ao receptor (pais, filhos, irmãos e até primos) e deve ser avaliado conforme requisitos previamente definidos por legislação. **Justificativa:** Considerando o número de publicações e escassez no âmbito nacional, elaboramos a trajetória do potencial doador em nosso serviço, destacando os cuidados de enfermagem no atendimento individualizado que é realizado pela enfermeira navegadora da terapia celular. A enfermeira navegadora do Serviço de Hemoterapia, desempenha papel indispensável na seleção e trajetória deste doador, verificando a disponibilidade e aceitação em fazer parte do programa de seleção. A enfermeira inicia o processo com a teleconsulta de enfermagem, esclarecendo dúvidas sobre o processo de doação, atendimento personalizado e abrangente dentro de um contexto bio, psíquico e social, mitigando os riscos, facilitando a comunicação com a equipe multidisciplinar e planejando todas as etapas desde o pré até o pós coleta de células. Esta profissional realiza acolhimento, encaminhamento para especialidades multiprofissionais se necessário, recebimento de laudos de resultados de exames e educação em saúde. Atua em todas as etapas desde do pré-Transplante de Medula Óssea (TMO) e pós coleta, em conjunto com a equipe médica do Serviço de Hemoterapia, garantindo que o doador seja assistido dentro de uma linha de cuidado. A navegação é um modelo de atendimento que abrange todas as etapas do TMO, dando continuidade a todo o processo, desde o primeiro contato até a alta do doador. **Objetivo:** Apresentar a abordagem aos doadores alogênicos aparentados no serviço de referência de transplante de medula óssea, com demanda média de 40 pacientes em atendimento simultaneamente, de forma a agilizar e suprir toda necessidade dos potenciais doadores. **Conclusão:** A abordagem tem demonstrado agilidade no processo de avaliação, compreensão dos doadores sobre as etapas para a doação de medula óssea, adesão aos cuidados, além da redução do tempo para início da mobilização e coleta de células com foco na segurança de todo processo.

HISTOPLASMOSE DISSEMINADA EM PACIENTE PÓS-TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS

MR Sagrilo, BBC Paula, LPD Santos, VG Weber,
G Bellaver, WF Silva, JC Salvador, GB Fischer,
A Zago

Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Santa
Maria, RS, Brasil

Introdução: A histoplasmose é uma doença infecciosa com apresentações variáveis, desde uma infecção pulmonar crônica até em formas disseminadas e agudas. Na literatura, a maior parte dos casos relacionados ao Transplante de Células Tronco Hematopoéticas (TCTH) pertencem ao TCTH alogênico. O presente trabalho pretende discorrer sobre a apresentação atípica desta infecção em um paciente com diagnóstico de Linfoma de Hodgkin (LH) Clássico 6 meses após o TCTH autólogo. **Material e métodos:** Relatamos o caso de um paciente assistido em hospital universitário público do interior do Rio Grande do Sul e revisão de literatura em bibliotecas eletrônicas, utilizando os termos “Histoplasmosis in transplant recipients”. **Resultados:** Homem, 30 anos, com LH Clássico, subtipo Depleção Linfocitária, Estágio Clínico IV B, desde novembro/21. Realizou 3 linhas de quimioterapia prévias à realização do TCTH, o qual ocorreu em fevereiro/2023 e vinha em uso de Brentuximabe Vedotina a cada 21 dias. Em abril/2023, passou a apresentar sudorese, picos febris vespertinos e perda ponderal. Realizado PET-CT, demonstrando aumento da atividade metabólica de linfonodos cervicais, axilares e retroperitoneais, além de, surgimento de lesões ósseas hipermetabólicas. Internou com quadro de insuficiência respiratória, cuja TC do tórax demonstrou pequenos nódulos distribuídos difusamente em ambos os pulmões, tendo como principal suspeita processo infeccioso, todavia, também devendo-se considerar a possibilidade de se tratar da doença de base. Realizado lavado broncoalveolar, com a presença de hifas hialinas septadas. Coletado material medular para análise patológica e cultura. No mielograma, observaram-se numerosos histiócitos, com restos celulares em meio ao citoplasma e o anatomopatológico mostra comprometimento medular pelo LH. Pesquisa de anticorpo urinário para histoplasmose, com resultado reagente. Realizou terapia com Anfotericina B Complexo Lipídico por 14 dias com excelente evolução clínica. Aguarda atualmente início de Pembrolizumabe para tratamento de recaída do LH. **Discussão:** A incidência desta patologia após o TCTH ainda permanece desconhecida, porém se acredita que ela seja rara, ainda mais em paciente submetidos ao transplante autólogo. Durante pesquisa realizada não fora encontrado nenhum relato em paciente com LH Clássico pós TCTH autólogo. A apresentação clínica nestes pacientes geralmente inclui sintomas inespecíficos, como febre, fadiga, náuseas, vômitos, perda de peso e anorexia. O padrão ouro para diagnóstico é o isolamento do fungo em meio de cultura. Antígenos para histoplasma podem ser pesquisados na urina ou soro. No que se refere à forma disseminada, o uso do antígeno possui maior sensibilidade, visto haver maior carga de infecção fúngica. Além disso, a depuração do antígeno pode ser usada para monitorar a resposta ao tratamento. O tratamento se pauta

no uso de azólicos, os quais possuem ação fungicida e a anfotericina B que causa a morte celular. **Conclusão:** Histoplasmose disseminada é comum em indivíduos imunocomprometidos, porém mais rara em paciente transplantados de medula óssea. A ocorrência em pacientes hematológicos é mais comumente relatada em pacientes submetidos a TCTH alogênicos. Neste caso, relatamos o acometimento de um paciente com histórico de LH, pós TCTH autólogo, com doença atualmente recaída e que teve excelente controle infeccioso com tratamento fungicida.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.995>

GENETICALLY ENGINEERED T CELLS EXPRESSING HIGH AFFINITY TCR ANTI-NY- ESO-1:HLA-A*02 ARE ABLE TO CONTROL SOLID TUMOR GROWTH IN VIVO

R Rossetti^a, SCG Lima^a, DMC Fantacini^b,
JV Carvalho^b, IP Furtado^a, RM Silveira^a,
L Tsyrenov^c, H Shiku^c, LEB Souza^a, DT Covas^a

^a Hemocentro de Ribeirão Preto, Faculdade de
Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São
Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil

^b Núcleo de Biotecnologia de Ribeirão Preto,
Fundação Butantan, Ribeirão Preto, SP, Brazil

^c Mie University, Mie, Japan

Despite the remarkable success in the use of T cells expressing Chimeric Antigen Receptors (CAR) for hematologic malignancies, their application to solid tumors, which represents the majority of neoplasms, remains challenging. However, T lymphocytes expressing artificial T Cell Receptors (TCR) with enhanced affinity, referred as TCR-T cells, have been providing encouraging results against solid neoplasms. Unlike conventional CAR, these receptors are able to recognize intracellular proteins presented by Human Leukocyte Antigen (HLA), expanding the options for therapeutic targets. The NY-ESO-1 is a prominent target in this immunotherapeutic approach due to its restricted expression in healthy cells, its capacity to induce an immune response and its strong expression in tumors of different origins. Therefore, our main goal was the generation of TCR-T cells targeting the NY-ESO-1:HLA-A*02 complex with antitumor capacity. Additionally, it is suggested that the co-expression of both endogenous and artificial TCR may result in TCR hybridization, compromising the efficacy and safety of TCR-T cells. Thus, we also generated NY-ESO-1:HLA-A*02 TCR-T cells modified to concomitant expression of a short hairpin RNA (shRNA) for endogenous TCR silencing (TCR + shRNA- T cells). The lentiviral transduction efficiency (3 donors), evaluated 8–12 days after, was 18.2% (±5.2%) for TCR-T cells and 9.9% (±5.9%) for TCR + shRNA- T cells. The engineered T cells displayed in vitro antitumor activity (1–2 donors) against NY-ESO-1+/HLA-A*02+ human tumor cells (SW982luc: synovial sarcoma; A375luc: melanoma). The TCR-T cells were able to lyse 67.7% of SW982luc or 22.3% (±7.6%) of A375luc cells in a co-culture at the 1:1 effector-to-target ratio. Similarly, the TCR + shRNA- T cells lysed 73% of SW982luc or 25.6% (±14.2%) of A375luc cells. Also, engineered T cells had

no cytotoxic potencial against HCT116 luc cells (NY-ESO-1–/HLA-A*02+), demonstrating target specificity. Next, we generated an *in vivo* melanoma model through subcutaneous injection of 1×10^6 A375 luc cells in NSG mice and after 6 days the animals (3–5 per group) were intravenously treated with 7×10^6 engineered T cells or non-transduced T cells (NT T cells) (1 donor). Twenty days after the treatment, the tumor burden of 80% (4/5) of animals treated with TCR-T cells increased up to 1.5 times (average: 4.5 ± 7.7 times) and in 80% (4/5) of the animals that received TCR+ shRNA- T cells this increase was ≤ 3.4 times (average: 2.4 ± 2.9 times). However, the average tumor burden increased 39.9 times (± 35.3) in animals treated with NT T cells and 824.1 times (± 1302.1) in untreated mice. From day 20 to 34 post treatment only untreated animals (5/5) had tumors with volume $\geq 2\text{cm}^3$ and were euthanized. Collectively, these data demonstrate the successful generation of T cells expressing high affinity TCR anti-NY-ESO-1:HLA-A*02 with NY-ESO-1 specific and potent antitumor activity. These results lay the groundwork for the development of a new advanced cell therapy product for solid neoplasms and other NY-ESO-1+ malignancies.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.996>

RECURRENT CYTOMEGALOVIRUS REACTIVATIONS: FREQUENCY, VIRAL DYNAMIC AND RISK FACTORS IN ALLOGENEIC STEM CELL TRANSPLANTATION.

S Dalcolmo^a, BL Gaio^a, AT Batista^a,
BLC Ramos^a, DG Souza^a, A Maiolino^a,
M Garnica^{a,b}

^a Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de
Janeiro, RJ, Brazil

^b Complexo Hospitalar de Niterói (DASA), Niterói,
RJ, Brazil

Background: Cytomegalovirus reactivation (CMVi) is a significant concern following allogeneic sStem Cell Transplantation (allo-SCT) and is associated with considerable morbidity and mortality. High immunosuppression increases the risk of CMV reactivation, leading to recurring episodes, and CMV viremia has been associated with high overall and non-relapse mortality rates. **Objective:** This study aims to describe the frequency, the differences in the viral dynamic compared to the first episode, and the risk factors for recurrent CMV (CMVrec). **Methods:** A prospective cohort of 260 allo-SCT transplants, enrolled between 2016 and 2023, underwent CMV screening using quantitative PCR (Qiagen/Abbott) in plasma. The screening began during the first week after SCT and was repeated weekly until D+100. Additional screenings were performed if immunosuppression continued beyond D+100. Recurrent CMV (CMVrec) was defined as a new viremia in a patient with a previous episode who had tested negative for the virus for at least four weeks. **Results:** Among the 260 allo-SCTs, the median age was 41 years (ranging from 2 to 76), and acute myeloid leukemia represented 36%, followed by acute

lymphocytic leukemia with 21%. The distribution of Haploidentical (Haplo), Unrelated Donor (URD), and Related Donor (RD) was 110 (42%), 80 (31%), and 70 (27%), respectively. The median follow-up duration was 240 days. CMVi occurred in 189 transplants (73%), with 285 episodes. The frequencies of reactivation in URD, Haplo, and RD cohorts were similar (60%, 76%, and 81%, respectively; $p = 0.007$). At least one CMVrec occurred in 63 (33%) transplants with CMVi. One, 2, 3, and 4 recurrent episodes were documented in 35 (13%), 20 (8%), 6 (2%), and 2 (1%) transplants, respectively. CMVrec showed lower peak viral load (median 115 vs. 1600 IU/mL; $p < 0.001$) and shorter duration of viremia (median 8 vs. 37 days; $p < 0.001$) but similar initial viral load (median 84 vs. 94 IU/mL; $p = 0.098$) compared to the first episode. CMVrec was more frequent in RD transplants (43.4%) compared to URD (23.9%) and Haplo (32.7%) ($p < 0.005$). The viral dynamic including first viral load (90 vs. 101 IU/mL; $p = \text{NS}$), peak viral load (1297 vs. 1908 IU/mL; $p = \text{NS}$), duration of viremia (37 vs. 36; $p = \text{NS}$), the median time for the episode (D + 24 vs. D + 26; $p = \text{NS}$) and frequency of treatment were similar (81% vs 86% $p = \text{NS}$) in the first episode from transplants with or without recurrence. **Conclusion:** In our data, the frequency of recurrent CMV was high and the CMVrec episodes had different viral dynamics compared to the first episodes. Characteristics of the first episode were not associated with the frequency of recurrence, except for the type of donor.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.997>

DESCRIPTIVE ANALYSIS OF HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTS PERFORMED IN A PUBLIC SERVICE BETWEEN 1984 AND 2023

LC Costa-Junior^{a,b}, M Izu^a, JDC Salgado^a,
PCJ Lim-Santos^b, MC Rodrigues-Moreira^a,
D Lerner^a

^a Centro de Transplante de Medula Óssea, Instituto
Nacional de Câncer (CEMO-INCA), Rio de Janeiro,
RJ, Brazil

^b Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas,
Faculdade de Medicina da Universidade de São
Paulo (FMUSP), São Paulo, SP, Brazil

Introduction: Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) is a treatment modality for some benign and/or malignant diseases that affect blood cells. The first successful HSCT took place in the USA in 1957 and later in Brazil in 1979. Several changes have occurred over the decades from scientific and technological advances. Studies that explore descriptive analysis are important in order to monitor trends and changes over time and generate knowledge for practice and actions in public policies. **Objective:** To describe the characteristics of transplants performed in a public HSCT center. **Material and methods:** This is a descriptive study carried out in a HSCT center that used an institutional database and the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) between July 1984 and June 2023 as a

source of information. The characteristics related to the transplants used were: 1) Total number of transplants performed, as well as the median in each of the four decades; 2) Total number of autologous and allogeneic transplants; 3) Types of allogeneic transplants; 4) Sources of hematopoietic stem cells used in transplants; and 5) Main diseases with indication for HSCT. For the evaluation of the characteristics, absolute numbers and percentages (%) were used in the indicated period and medians for the decades. **Results:** In almost four decades of service activities, 2,592 hematopoietic stem cell transplants were performed, of which 1,517 (58%) were allogeneic and 1,075 (42%) were autologous. Of the allogeneic transplants performed, 1,131 (75%) are related, 282 (19%) are unrelated, 94 (6%) are haploidentical and 10 (1%) are syngeneic. The medians of transplants performed in the first (1984–1993), second (1994–2003), third (2004–2013) and fourth (2014–2022) decades were 25, 73, 86 and 83, respectively. The most used source in allogeneic transplants was Bone Marrow (BM) 78% followed by Peripheral Blood (PB) 17% and Umbilical and Placental Cord Blood (UPCB) 5%. Considering allogeneic HSCT, the main diseases with indication for transplants were Acute Myeloid Leukemia (AML) with 355 cases (27%), Acute Lymphoid Leukemia (ALL) with 309 cases (24%), Chronic Myeloid Leukemia (CML) with 294 cases (22%), Severe Aplastic Anemia (SAA) with 216 cases (16%) and Myelodysplastic Syndrome (MDS) with 150 cases (11%). In relation to autologous, the main diseases were Hodgkin's Lymphoma (HL) with 357 cases (35%), Multiple Myeloma (MM) with 345 cases (33%), Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) with 256 cases (25%), Testicular Germ Tumor (TGT) with 41 cases (4%) and Neuroblastoma with 29 cases (3%). **Conclusion:** This descriptive study provided an understanding of the characteristics of transplants performed. An increase in the number of HSCT was observed from the second decade onwards, being mostly allogeneic using the BM as a source. The two most transplanted diseases were AML and HL. Although the study contributed to our current understanding, we recognize that the main limitation was the analysis of characteristics in a single period 1984–2023, without stratification into smaller periods, which prevents the understanding of changes and differences over the years. The findings of this study have practical implications for the HSCT area and pave the way for future investigations to better understand the characteristics of transplants performed in the public health service.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.998>

O PAPEL DAS CÉLULAS MESENQUIMAIS NO TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA: PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA DOENÇA DO ENXERTO CONTRA O HOSPEDEIRO

IDM Gonçalves^a, FS Silva^a, RS Soares^b,
HLM Costa^a, LKA Rocha^a

^a Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil

^b Centro Universitário Unieuro, Brasília, DF, Brasil

Objetivos: Reunir as informações mais atuais sobre o uso das Células-Tronco Mesenquimais (CTMs) como aliada do

Transplante de Medula Óssea (TMO) na prevenção e tratamento da Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro (DECH). **Material e métodos:** Foi realizada uma revisão integrativa da literatura nas bases de dados PubMed, SciELO, BVS e Google Acadêmico. A busca foi direcionada a artigos publicados nos últimos 5 anos, utilizando-se os descritores: “Mesenchymal stem cells”, “Bone marrow transplantation” e “Graft versus host disease”. Foram selecionados sete estudos publicados em inglês, incluindo revisões sistemáticas e metanálises, ensaios pré-clínicos e clínicos. Por fim, para garantir a qualidade da revisão, foram adotados critérios de exclusão que compreenderam artigos sem acesso ao texto completo e com restrições de acesso pago, bem como aqueles que não estavam diretamente relacionados ao tema central ou que apresentaram duplicações. **Resultados:** Foi encontrado que as Células-Tronco Mesenquimais (CTMs) possuem importante ação imunomoduladora e, por isso, têm sido consideradas uma terapia celular promissora na prevenção e tratamento da DECH refratária às medicações de primeira linha. O uso de CTMs umbilicais e infusão após o TMO mostrou uma redução da incidência de DECH crônica e aumento da enxertia medular, além de aumentar a sobrevida global e a resposta completa em pacientes com DECH aguda. Ademais, foi vista uma resposta terapêutica diferente a depender da fonte de CTMs utilizada. As CTMs derivadas da medula óssea não apresentaram redução da incidência de DECH crônica nem melhoria da enxertia medular, porém, é necessária a realização de mais estudos a fim de investigar as diferentes respostas a partir das fontes de CTMs. Também foi avaliada a possibilidade de aplicação das CTMs em co-infusão com o TMO alogênico, indicando redução da incidência de DECH crônica e aumento da enxertia de neutrófilos e plaquetas, sem alterações na mortalidade. **Discussão:** As CTMs são células multipotentes com propriedades imunomoduladoras e alta capacidade de diferenciação e de autorrenovação. Alguns mecanismos de imunomodulação incluem a secreção de mediadores que suprimem a diferenciação de monócitos em células dendríticas, a atuação em linfócitos T CD4+ por meio do interferon- γ e do Fator de Transformação do crescimento- β (TGF- β), além de interações com linfócitos B e células NK4. As CTMs não expressam o Antígeno Leucocitário Humano (HLA) de classe 2 e outras moléculas co-estimulatórias, por isso são capazes de evitar a resposta imune do hospedeiro e viabilizar a infusão de CTMs alogênicas sem rejeição. Devido a isso, a terapia para a DECH com CTMs tem se mostrado eficaz, principalmente por apresentar pouco ou nenhum efeito colateral e resultar em sobrevida superior a 2 anos após o TMO. **Conclusão:** As CTMs são uma terapia celular promissora no manejo da DECH refratária às opções de primeira linha, sendo a imunomodulação o principal mecanismo terapêutico. Além disso, permite a infusão de CTMs alogênicas sem rejeição devido à ausência de expressão do HLA de classe 2 e outras moléculas.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.999>

ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTS (HSCT) WITH ADAPTED FLAMSA CAN CURE HALF OF THE PEDIATRIC PATIENTS WITH REFRACTORY ACUTE MYELOGENOUS LEUKEMIA (AML)

ACR Correa, AF Martins, ACR Donatelli, CN Santos, MF Cardoso, LL Quintino, G Zamperlini, LDS Domingues, AVL Sousa, A Seber

Universidade Federal de São Paulo (UFSP), São Paulo, SP, Brazil

Introduction: AML represents 20% of the pediatric acute leukemias and 40% of the patients succumb to refractory disease, relapse, or treatment-related toxicities. Patients with refractory disease have the worst outcomes and are usually referred to exclusive palliative care. HSCT in patients with active AML is controversial, but the FLAMSA regimen, a sequential cyto-reduction followed by allogeneic HSCT, initially developed to treat adult patients, has been used by the BFM group with very promising results. This strategy was suggested by the Brazilian GELMAI group, but results are still unknown. **Objective:** To evaluate the outcome of allogeneic HSCT in patients with refractory AML. **Method:** Retrospective study of all pediatric patients undergoing HSCT for the treatment of refractory AML in a single center. Refractoriness was considered the presence of more than 5% blasts on morphology, confirmed by flow cytometry in the majority of patients. Three conditioning regimens were used: Busulfan, Fludarabine and Melphalan (Bu-Flu-Mel; Jaiswal et al.), Total Body Irradiation (TBI) and fludarabine (Solomon et al.), and adapted FLAMSA – Fludarabine, Etoposide and Cytarabine followed by Busulfan (Bu)-based conditioning, associated to Fludarabine (Flu) or Cyclophosphamide (Cy) and Melphalan (Mel) according to the patients' clinical conditions. **Results:** A total of 89 transplants were performed between 2017 and 2023 for pediatric AML. Of these, 15 transplants in 13 patients were performed for refractory AML (two second HSCT were for relapse and graft failure, one each). The median age was 8.2 years and 54% of the patients were male. In 40% of the patients, AML was FAB-M4 (FAB), followed by M1 (20%) and M7 (20%). Donors were 80% haploidentical (haplo), 13% Unrelated (MUD) and 7% a Matched Sibling (MSD). The graft was bone marrow in 9 (60%) and in 40%, peripheral blood. All 15 HSCT used a myeloablative regimen (MAC): 4 (27%) Bu-Flu-Mel, 2 (13%) Flu-TBI and 8 (53%) adapted FLAMSA. GVHD prophylaxis used PT-Cy, Calcineurin Inhibitor (CI) – MMF in Haplos, CI and Methotrexate in MUD and CI in MSD. Only 4 patients received DLI, but 8 of 13 patients (62%) developed acute or chronic Graft-Versus-Host Disease (GVHD). Eight of 13 patients died of relapse (4), infection (3) or alveolar hemorrhage (1). Of the 6 patients receiving Bu-Flu-Mel of Flu-TBI, only 1 remains alive in remission. Of the 8 patients who underwent adapted FLAMSA, 2 died of relapse, 2 died of infection and 4 remain alive and disease free a median of 4.4 months (75–377 days) after the HSCT. **Conclusion:** The adapted FLAMSA regimen may cyto-reduce the tumor burden with a low toxicity prior

to HSCT, demonstrating that it may be possible to improve survival of patients with refractory/relapsed AML.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.1000>

CITOMEGALOVIROSE SISTÊMICA EM PACIENTE PORTADOR PÓS-TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO AUTÓLOGO

MR Sagrilo, LPD Santos, G Bellaver, WF Silva, VG Weber, BBC Paula, JC Salvador, A Zago, GB Fischer

Universidade Federal de Santa Maria (USFM), Santa Maria, RS, Brasil

Introdução/objetivos: A Citomegalovirose sistêmica é a complicação viral mais comum em Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas (TCTH), mais especificamente em transplante alogênico. No TCTH autólogo, essa complicação ocorre em menos de 5%. Este resumo descreve o caso de paciente jovem, portadora de Mieloma Múltiplo, que teve complicações sistêmicas de reativação do Citomegalovírus (CMV) no pós-transplante autólogo. **Material e métodos:** Relatamos o caso de paciente assistida em hospital universitário público do interior do Rio Grande do Sul e revisão de literatura médica em bibliotecas eletrônicas (Pubmed, Lilacs, UpToDate e SciELO) utilizando as palavras chaves: "cytomegalovirus after Hematopoietic Stem Cell Transplantation". **Resultados:** Mulher, de 56 anos, portadora de Mieloma Múltiplo IgG/Lambda, em VGPR (Very Good Partial Response) foi submetida a TCTH autólogo após condicionamento com Melfalano 140 mg/m². Complicou com colite severa, apresentando diarreia volumosa sanguinolenta, vômitos incoercíveis e febre. Inicialmente foi manejada para colite neutropênica, porém os sintomas persistiram após a recuperação neutrofílica. Foi realizada colonoscopia, com evidência de erosões e ulcerações rasas associadas à mucosa enantematosa, edemaciada e com perda do padrão vascular em ceco e cólon ascendente, cujo anatomopatológico foi compatível com colite inespecífica. Surgiram então sintomas respiratórios (tosse e dessaturação), sendo a tomografia de tórax compatível com pneumonia viral pela presença de infiltrados intersticiais. Realizado PCR sérico quantitativo de CMV pelo menos uma vez na semana, com todos os resultados negativos. Avaliação do fundo de olho mostrou retinite por CMV. Iniciado tratamento com Ganciclovir, com o cessar da febre em 48 horas após início do tratamento. Progressivamente foi ocorrendo a resolução dos sintomas respiratórios e intestinais. O tratamento com Ganciclovir foi realizado por 3 semanas e a alta hospitalar se deu 65 dias após o transplante. **Discussão:** A doença sistêmica por CMV pode acometer qualquer órgão. O diagnóstico é através de sinais e sintomas das lesões dos órgãos-alvos e de PCR quantitativo com detecção do vírus, que tem valor preditivo negativo alto bem documentado nos TCTH alogênicos. A pneumonia por CMV em transplantados tem mortalidade estimada em 50%. Já a retinite é extremamente rara. A doença sistêmica é a complicação viral mais comum no TCTH alogênico. Nos transplantados autólogos,

menos de 5% dos desenvolvem a patologia e normalmente ela está associada ao uso de regimes de condicionamento que utilizem corticosteroides em alta dose, Fludarabina ou irradiação corporal total. A paciente do caso apresentava lesões compatíveis em 3 órgãos-alvo: intestino, pulmão e olhos, e não apresentava os fatores de risco relacionados ao condicionamento, pois o mesmo foi realizado com Melfalano. O tratamento de primeira linha é o Ganciclovir, com excelentes taxas de resposta. Neste caso não houve detecção do CMV sérico em nenhuma das dosagens, porém as lesões nos órgãos eram muito características e houve melhora clínica significativa com o tratamento. **Conclusão:** A citomegalovirose sistêmica é uma complicação pouco frequente no TCTH autólogo e normalmente está ligada a regimes de condicionamentos mais intensos. O presente trabalho relatou com complicações em transplantado autólogo, condicionado com Melfalano, com acometimento de 3 órgãos-alvo: intestino, pulmão e o mais raro deles, os olhos.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.1001>

ESTUDO DESCRITIVO MULTICÊNTRICO DE ANÁLISES DE CÉLULAS CD34+ DESCONGELADAS UTILIZADAS EM ROTINA DE TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA

ASCP Campos^a, TL Pereira^a, A Maiolino^a, M Beltrame^b, HDS Dutra^b

^a Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^b Grupo Brasileiro de Citometria de Fluxo (GBCFLUX), Brasil

Objetivos: Desde que foram implantados os métodos de quantificação das células progenitoras hematopoéticas CD34+ por citometria de fluxo, as diferenças de análises interlaboratoriais têm sido demonstradas. A análise em produtos criopreservados para uso terapêutico no transplante de células hematopoéticas promove adicionalmente maiores discrepâncias. O estabelecimento de consensos interlaboratoriais pode contribuir para reduzir as diferenças metodológicas. O Grupo Brasileiro de Citometria de Fluxo (GBCFLUX) tem em sua missão propostas de padronização interlaboratorial de diversos exames na área da Hematologia. Neste trabalho propusemos reunir dados de laboratórios que fazem a análise pré e pós criopreservação das células CD34+ por citometria de fluxo em produtos utilizados no Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas (TCTH). **Material e métodos:** Foram selecionados para uma avaliação retrospectiva dados de amostras utilizadas em TCTH de diferentes centros do Brasil. Participam da pesquisa as seguintes Instituições: HUCFF, Hospital Erasto Gaertner, HLA/UERJ, Cetebio, Sollutio, Hospital Amaral Camargo, CHC, Prócelula, UNESP, HIAE, INCA, HEMOCE, Medcel, HEMOSC, Hemocentro Unicamp e ACCG. Os dados foram requisitados a partir de questionário eletrônico e compilados em tabela única para análises. Foram incluídos até o momento nesse estudo 84 amostras, sendo que todas foram de produto de aférese. Os programas de análise utilizados pelos grupos foram: CellQuest™, FACSDiva™, FlowJo™ e BD

FACSCanto Clinical™. Todas as amostras avaliadas foram criopreservadas em freezer mecânico ou em congelador programável. As viabilidades celulares foram avaliadas por citometria de fluxo, com uso do corante 7AAD. **Resultados:** Ao todo os grupos enviaram 84 amostras para avaliação. Dos centros que reportaram dados, 38 amostras foram originalmente avaliadas em plataforma única e 46 em plataforma dupla. Quanto ao percentual de viabilidade das células nucleadas totais descongeladas, somente 63 valores foram reportados. A mediana percentual da viabilidade das células nucleadas totais descongeladas foi de 78,03% (36,70%–99,99%), frente a 99,17% (84,18%–99,99%) das células pré congelamento. Quando comparado o percentual das células CD34+ dos mesmos produtos pré e pós congelamento, os valores reportados mostraram mediana de 0,52% (0,16%–2,57%). A diferença entre os dois grupos foi estatisticamente significativa (p-valor < 0,0139). Quanto a viabilidade somente das células CD34+ pré e pós congelamento, obtivemos mediana de 88,44% (44,97%–98,47%). Observou-se que na obtenção dos resultados, as estratégias de análise variaram com pelo menos 5 templates diferentes utilizados. **Discussão:** A análise da viabilidade das células CD34+ pós congelamento consiste em um critério importante da qualidade do produto que é utilizado no transplante. Os dados pré analíticos e analíticos são objeto de estudo nesse trabalho. **Conclusão:** Existe redução da viabilidade do produto descongelado em relação ao pré congelamento. O coeficiente de variação no produto descongelado é maior do que em produto pré congelamento. As variáveis de processamento e análise que mais impactam na variabilidade dos resultados serão melhor avaliadas ao longo desse estudo.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.1002>

PEDIATRIC ACUTE PROMYELOCYTIC LEUKEMIA HAS EXCELLENT RESULTS WITH AUTOLOGOUS AND ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION (HSCT)

ACRD Bronzoni, CN Santos, ACR Correa, AF Martins, MF Cardoso, G Zamperlini, LDS Domingues, RV Gouveia, AVL Sousa, A Seber

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

Introduction: Acute Promyelocytic Leukemia (APL) has a high early morbidity and mortality, but a high cure rate. Primary refractory or relapsed disease are referred to HSCT. Patients with molecular remission undergo autologous, and allogeneic HSCT is reserved for those with molecular resistance/persistence or multiple relapses. It is the only pediatric leukemia for which autologous HSCT is indicated, as it is believed that there is no significant Graft-Versus-Leukemia (GVL) effect. There is scarce information on the outcome of HSCT for pediatric APL, and none to our knowledge in Brazil. **Objective:** To

review the results of autologous and allogeneic HSCT performed for the treatment of pediatric APL. **Method:** retrospective analysis of the medical records of all patients with APL referred to HSCT. **Results:** A total of 121 HSCT were performed for AML between 2003 and 2023, 15 of them for APL. Three patients had Central Nervous System (CNS) disease prior to HSCT. The median age was 13.6 years (7.8–21.7); 27% were female. Three patients were transplanted in 1st remission due to prior molecular persistent disease; 8 in second remission, and 4 in very advanced disease. Ten patients underwent autologous HSCT, 7 of them after arsenic (ATO)-based therapy; 9 had Busulfan-based conditioning and 1 TBI-based due to CNS relapse. With a median follow-up of 126 months, all patients were alive. Two patients received ATO post autologous HSCT, one due to molecular relapse and the second due to disease detected by PCR in the graft. Five patients underwent allogeneic HSCT due to very advanced disease. Donors were HLA-identical related (3), MUD (1) and haploidentical (1); ATO was used pre HSCT in two of them. All patients were in morphological remission, but one had persistent molecular disease. Three patients had Busulfan-based conditioning and 2 TBI. Three are alive with a median follow-up of 117 months. **Conclusion:** in this retrospective cohort, both autologous and allogeneic transplantation were effective therapies. All 10 patients are alive after autologous HSCT. Three of 5 patients with very advanced disease are alive and disease and GVHD-free.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.1003>

A INCIDÊNCIA DA SÍNDROME DE LIBERAÇÃO DE CITOCINAS NOS TRANSPLANTES DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS HAPLOIDENTÍCO: UM ESTUDO RETROSPECTIVO NO INSTITUTO NACIONAL DE CâNCER DO RIO DE JANEIRO

MRC Madeira^a, SC Maradei^b

^a Hospital Naval Marcílio Dias, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^b Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: A Síndrome de Liberação de Citocinas (SLC) é uma complicação do transplante de células-tronco hematopoéticas e se caracteriza pela liberação de citocinas inflamatórias geradas por linfócitos ativados e células inatas. **Objetivos:** Avaliar a incidência e os fatores predisponentes da SLC no transplante haploidentico (TCTH-Haplo). **Metodologia:** Análise dos prontuários de pacientes submetidos ao TCTH-Haplo no Centro de Transplante de Medula Óssea (CEMO) do INCA de junho de 2013 a setembro de 2021. Avaliamos a doença de base, número de transplantes, status da doença, Doença Residual Mínima (DRM), tipo sanguíneo e sorologia para Citomegalovírus (CMV) do paciente e do doador, presença de anti-HLA, regime de condicionamento, profilaxia de Doença do Enxerto contra o Hospedeiro (DECH), dia da pega medular, fonte do transplante, dose de CD34+ e variáveis relacionadas a SLC como dia de início dos sintomas, resolução clínica, classificação da SLC e follow-up. A

classificação foi calculada pelo escore NCI CTCAE em 5 graus, considerando a apresentação clínica e gravidade (quanto maior, mais grave). Estudo aprovado pela Comissão de Ética sob o nº 5.127.690. **Resultados:** Analisados 56 pacientes, com exclusão de 9, submetidos a segundo transplante. A incidência foi de 31,9% (15 pacientes). Os homens foram mais afetados, na incidência (8,5%) e na gravidade (10,6%). A faixa etária mais acometida foi entre 19 e 40 anos, com graus 2 e 5 (6,3% cada). Não houve relação com divergência de gênero ou sorológica de CMV, status da doença de base, regime de condicionamento, profilaxia de DECH e celularidade. A disparidade do tipo sanguíneo (10,6%) e a presença de anti-HLA (6,3%) tiveram maior incidência de formas graves. **Discussão:** A doença de base e a presença de DECH não influenciaram na incidência ou gravidade. Mas, a ausência de DECH se relacionou a forma mais grave (10,6%). O início do quadro foi mais intenso nos primeiros 5 dias após a infusão das células-tronco, em todos os graus. Os 5 casos que apresentaram grau 5 faleceram logo após o transplante, já os de grau 2, em sua maioria, estão em remissão (8,5%). Quadros brandos parecem levar a maior sobrevida global e a divergência de tipo sanguíneo, a quadros mais graves. Trabalhos sugerem a associação entre a infusão de sangue periférico e SLC grau 5. Nossa amostra foi composta, em sua maioria (61,7%), por pacientes que receberam infusão de medula óssea, não sendo possível uma análise completa desse parâmetro. Outros grupos reportam a doença ativa como um fator de risco. Em nosso estudo, a DRM negativa não foi impedimento para gravidade. Na análise de outros fatores presentes na literatura, não existiu divergência de status sorológico para CMV, mas a presença de anti-HLA foi um fator de risco para SLC e sua gravidade. Pacientes com SLC evoluíram com atraso na pega medular e 100% dos pacientes no grau 5, não a atingiram. Estudos recentes sugerem que quadros leves levam a menor chance de recaída, sem aumento da incidência e intensidade da DECH e consequente aumento da sobrevida global. A justificativa estaria nas células T alloreativas que causam a SLC e são capazes de gerar um potente efeito enxerto versus tumor. **Conclusão:** A SLC é uma complicação no TCTH-Haplo e muito observada nos pacientes que receberam infusão de sangue periférico. Assim, sua prevenção deve ser objeto de futuras investigações, visando um desfecho mais satisfatório.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.1004>

TRANSPLANTE ALOGÊNICO DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS NA ERA DOS INIBIDORES DE TIROSINO-QUINASE: SEGUIMENTO DE 20 ANOS

GRO Medeiros, ACM Lima, I Menezes, DC Setubal, CBDS Sola, R Marchesini, SK Nabhan, ALV Mion, R Pasquini, VAM Funke

Complexo do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (CHC-UFPR), Curitiba, PR, Brasil

Introdução: O surgimento dos Inibidores de Tirosino-Quinase (ITQ), no final da década de 90, revolucionou o tratamento dos pacientes com Leucemia Mieloide Crônica (LMC), impactando diretamente na sobrevida desta população nas últimas duas

décadas. A maioria dos pacientes tratados com ITQs obtém respostas moleculares profundas, com estudos demonstrando sobrevida similar à população geral. Todavia, alguns pacientes não atingem resposta adequada devido à falha ao tratamento, tanto pela resistência à medicação quanto pela intolerância aos efeitos colaterais. Para pacientes que falham com ITQs, o Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas (TCTH) continua a ser considerado uma terapia eficaz e potencialmente curativa. No entanto, há poucos dados na literatura sobre os resultados dos transplantes realizados após falha com as terapias-alvo. **Objetivo:** este estudo visa determinar a Sobrevida Global (SG) de pacientes com LMC submetidos ao TCTH após falha aos ITQs em um centro de referência no Brasil, além de analisar as incidências de recaída, mortalidade não relacionada a recaída e incidência cumulativa de DECH aguda (DECHa) ou DECH crônica (DECHc). **Métodos:** Estudo retrospectivo, observacional e analítico, realizado a partir de registros de prontuários e base de dados do Serviço de Transplante de Medula Óssea. As curvas de sobrevida foram realizadas usando o método de Kaplan Meier e o teste exato de Fisher foi usado para variáveis categóricas. EZR foi usado para análise estatística. **Resultados:** Foram avaliados 103 pacientes com diagnóstico de LMC, transplantados no período de janeiro de 2001 a maio de 2021, sendo excluídos os pacientes que não utilizaram ITQs previamente, totalizando 70 pacientes na análise final. A idade mediana foi de 38 anos (10–60) e a maioria dos pacientes eram do sexo masculino (66%). 29 pacientes estavam em fase crônica antes do transplante, 38 em fase acelerada e 3 em crise blástica. 19 pacientes (27%) tiveram mutações identificadas, 5 pacientes com mutação T315I, 3 com mutação G250E e os demais com mutações diversas. 39 pacientes haviam utilizado ITQ de 2ª geração (56%). Quanto às características relacionadas ao TCTH, em 47% a fonte de células foi sangue periférico, 52% tiveram doador aparentado e 93% receberam condicionamento mieloablativo. A sobrevida mediana foi de 11 anos; sendo SG de 1 ano: 70% (57,8–79,3), SG 5 anos: 57,7% (45,1–68,5) e SG 10 anos: 51,4% (38,3–63,1). A SG estimada em 5 anos não foi diferente para CP1 (60%) versus fases avançadas (45%); $p=0,6$. Incidência cumulativa de mortalidade Não Relacionada à Recaída (NRM) em 100 dias: 12,9% (6,3–21,9) e em 1 ano: 21,4% (12,7–31,7). Incidência cumulativa de DECHa em 100 dias: 34,3% (23,4–45,5) e de DECHc em 1 ano: 34,3% (23,3–45,5). Incidência cumulativa de DECHc em 2 anos: 35,7% (24,6–47,0). Em relação às taxas de recaída em 1 ano, a incidência cumulativa de recaída foi de 27,1% (17,3–38) e em 2 anos 34,3 (23,4–45,5). **Conclusão:** O estudo teve como objetivo principal a avaliação da sobrevida, sendo encontrada uma taxa superior a 50% em 5 e 10 anos, corroborando o potencial do TCTH no cenário de falha terapêutica. Além disso, foi observada incidência de DECHa, DECHc, recaída e NRM em geral similares a estudos anteriores. Ressalta-se que a busca de doadores deve ser realizada precocemente, assim que observada a resistência a ITQ de 2ª geração, considerando que os melhores resultados são alcançados quando os pacientes ainda estão em fase crônica.

INTEGRATIVE TRANSCRIPTOMIC ANALYSIS OF HUMAN MONOCYTE REVEALED COMMON SIGNATURES IN CANCER PATIENTS

VJ Silva ^a, IC Ovider ^a, A Azevedo ^b, IS Filgueira ^c, GA Martinez ^b, FS Seguro ^b, O Cabral-Marques ^c, SCF Couto ^b, TGM Oliveira ^b, RR Almeida ^b, JAM Barbuto ^c, VG Rocha ^b, RN Ramos ^b

^a Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP, Brazil

^b Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), São Paulo, SP, Brazil

^c Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (ICB-USP), São Paulo, SP, Brazil

Introduction: Our previous study demonstrated that monocytes from breast cancer patients display alterations in their transcriptomic profile that include the down regulation of genes involved in their differentiation and in their ability to stimulate the immune system, in addition to producing reduced levels of inflammatory cytokines when compared to healthy donors' monocytes. We aim here to reveal common gene signatures present in monocytes from patients with distinct hematologic and solid cancer.

Methods: An integrative bioinformatics analysis was performed to investigate monocyte signatures in ten public RNA-seq datasets from Hematologic Tumor (HT) (Chronic Myeloid Leukemia, acute myeloid leukemia and Diffuse large B-cell lymphoma) and Solid Tumors (ST) (esophageal, lung, head and neck, brain, colon). We generated a list of Differentially Expressed Genes (DEGs) between monocytes from healthy donors versus cancer patients or between healthy and tumoral tissues using the DESeq2 package in R-studio and performed the functional enrichment analysis using Gene Ontology (GO) and protein-protein interactions considering the common up-regulated genes. **Results:** In blood monocytes from the HT datasets, we found 13 common genes, including MSR1, CAMP, ELANE and CCL3. These genes are mainly involved in the signaling pathways for Phagocytosis and Calcium Ion Homeostasis. For monocytes in ST tissues, we found 161 commonly expressed genes in all datasets, including genes belonging to the immunoglobulin family (IGHG3, IGHM, IGHG4), genes involved in the organization of the extracellular matrix (MMP3, MMP8, MMP9, MMP12) and genes from the CXCL chemokine family (CXCL10, CXCL9, CXCL13). **Conclusion:** Our data suggest that monocytes are involved in extracellular matrix organization, cell migration and antigen recognition in HT and TS. We will next evaluate the expression of those molecules in monocytes from multiple myeloma patients and correlate with clinical data.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.1006>

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.1005>

CD19 CAR-NK CONSTRUCTION WITH A NEW HINGE AND GITRL CO-EXPRESSION FOR TREG ACTIVITY INHIBITION

DF Schmidt, S Ebrahimabadi, MC Tirapelle,
DT Covas, V Picanço-Castro

*Centro de Terapia Celular (CTC), Hemocentro de
Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (USP),
São Paulo, SP, Brazil*

Introduction: Chimeric Antigen Receptor T (CAR-T) cell therapy has emerged as a promising approach in which autologous T cells are engineered to recognize a specific target. Although the clinical responses are encouraging, nearly 60% of large B cell lymphoma patients have disease progression after anti-CD19 CAR-T cell treatment, and neurotoxicity remains a challenge. NK cells are an attractive resource, given their innate capacity to eliminate tumor cells, and the prospect to use allogeneic sources, unlike T cells. This allows the development of well-characterized “off-the-shelf” CAR-NK cells, which also present a reduced risk of cytokine release syndrome and neurotoxicity. Furthermore, several studies indicate that Tregs play a central role in the tumor microenvironment of CD19+ cancers. Thus, targeting these immunosuppressive cells is a strategy to improve CAR-based therapies. In this study, we designed a novel anti-CD19 CAR (CAR19 Ig) featuring an Immunoglobulin (Ig)-like hinge, providing flexibility to access the target. We also constructed a fourth-generation CAR co-expressing GITRL (CAR19 Ig-GITRL) – a modulator that blocks Tregs inhibitory activity. We hypothesize that this innovative approach could boost the antitumor response encompassing the use of “off-the-shelf” CAR-NK cells. **Objectives:** This study aims to evaluate the cytotoxic potential of CAR19 Ig in eliminating CD19+ cells, while also modifying this CAR into a CAR co-expressing GITRL, and assess its potential for Treg blockade. **Methods:** Lentiviral vectors with CAR19 Ig or CAR19 Ig-GITRL were constructed. NK-92 cells were transduced with lentivirus and the CAR-positive population was enriched by sorting. Then, the *in vitro* potential of CAR-NK92 cells against the RAJI (CD19+) cell line was evaluated by coculture at an Effector-to-Target (E:T) ratio of 2:1 for 5h. Cytotoxicity after coculture was evaluated by flow cytometry. Sorted cells were cryopreserved in a solution of 90% FBS and 10% DMSO. **Results:** NK-92 cell transduction resulted in 18% CAR expression in CAR19 IgGITRL-NK-92 and 13% of CAR in CAR19 Ig-NK-92 cells. At first, the sorting was performed with CAR19 Ig-NK-92, leading to over 90% CAR expression. We evaluated the CAR19 Ig-NK-92 cells *in vitro* cytotoxic potential and coculture of the cells demonstrated 22% cytotoxicity, while untransduced NK-92 cells did not eliminate target tumor cells in the same conditions. Additionally, we conducted an assessment of CAR-NK expression, potency, and proliferative capacity after freezing, which remained unaffected by the cryopreservation procedure. To carry on evaluating CAR19 Ig-GITRL-NK-92 cells, they were also sorted resulting in about 90% CAR expression. **Conclusion/discussion:** Usually, lentiviral transduction of NK cells is challenging, which leads to low transduction efficiency. Hence, our findings show a remarkable achievement, attaining a CAR-positive cell population above 90% via sorting.

Besides, our study establishes the feasibility of freezing these cells while maintaining stable CAR expression post-thawing, a valuable advantage for “off-to-shelf” therapy. Moreover, our new CAR, featuring an IgG hinge, exhibited increased cytotoxicity against target cells, underscoring the effectiveness of the CAR construct to recognize CD19 and activate NK cells. Subsequently, the next phases of this project will evaluate the cytotoxic potential of CAR19 Ig-GITRL-NK-92, along with exploring its impact on Tregs.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.1007>

COMPARISON OF OUTCOMES AFTER MATCHED RELATED, UNRELATED AND HAPLOIDENTICAL DONOR BONE MARROW TRANSPLANTATION FOR PATIENTS WITH ACQUIRED APLASTIC ANEMIA: A MULTICENTER RETROSPECTIVE ANALYSIS OF REAL-WORLD EXPERIENCE IN BRAZIL

R Marchesini^a, I Colturato^b, RR Muratori^c,
VAM Funke^a, SK Nabhan^a, G Loth^a,
FR Barbieri^b, ERP Delattre^b, ACM Lima^a,
C Bonfim^d

^a *Complexo do Hospital de Clínicas da UFPR (CHC-UFPR), Curitiba, PR, Brazil*

^b *Hospital Amaral Carvalho (HAC), Jaú, SP, Brazil*

^c *Hospital Nossa Senhora das Graças (HNSG),
Curitiba, PR, Brazil*

^d *Hospital Infantil Pequeno Príncipe (HPP), Curitiba,
PR, Brazil*

Introduction/objectives: Severe Aplastic Anemia (SAA) is the most frequent indication for Hematopoietic Cell Transplantation (HCT) for nonmalignant diseases in Brazil. Survival after HCT from HLA-Matched Related (MRD), HLA-Matched Unrelated (MUD), and Haploidentical Donors (HID) has improved over the past decades. We aimed to compare the outcomes of a large cohort of patients (pts) submitted to HCT for acquired SAA in Brazil. **Methods:** A retrospective, non-randomized study included 328 pts with acquired SAA who underwent HCT in 5 Brazilian HCT centers between 01/2012 and 12/2022. All pts received bone marrow as the graft source from MRD (n = 154), MUD (n = 96), or HID (n = 78). MUD was defined as HLA 10/10 or 8/8. **Results:** Pts and donors' characteristics are summarized in Table 1. Median follow-up after HCT was 4.7 years. Median age was 18.4 years (1–69 years), most were CMV positive and heavily transfused. 74% had received previous immunosuppression with (n = 09) or without Rabbit-ATG (n = 134). Median disease duration before transplant was 7 months (0.6–184), however pts with a MRD were transplanted earlier. There were some statistical differences among groups: HID were performed more recently and ATG was more frequently used in MUD. Conditioning regimen and GVHD prophylaxis were also different among donor groups. One-year cumulative incidence of Graft Failure (GF) in MRD, MUD, and HID cohort was 4.8%, 10.8% and 18.1% (p = 0.0028), respectively. 27 pts were rescued with a 2nd transplant (MRD, n = 7; MUD, n = 8; HID, n = 12) at a median of 40 days after 1st

HCT, and 14 are alive. In a Multivariate Analysis (MVA), MUD-HCT (HR = 2.35, $p = 0.078$) and HID-HCT (HR = 4.30, $p = 0.0012$) were associated with a higher incidence of GF (Table 2). MRD-HCT had a lower incidence of grade II–IV acute graft versus host disease (aGvHD) compared with MUD and HID (12.4% vs. 30.3% vs. 16.9%, $p = 0.00175$) and lower incidence of chronic GvHD (cGvHD) (8.7% vs. 26.9% vs. 27.2%, $p \leq 0.001$). The estimated non adjusted 5-year Overall Survival (OS) for the MRD, MUD, and HID groups were 86%, 72% and 79% ($p = 0.02$), respectively; event-free survival (event: rejection or death) rates were 85%, 68% and 56%, respectively ($p < 0.001$) (Figs. 1 and 2). In MVA, OS was increased for transplantations after 2018 (HR = 0.38, $p = 0.002$) (Fig. 3). MUD-HCT (HR = 3.13, $p \leq 0.001$) and HID-HCT (HR = 2.97, $p = 0.0039$) were associated with decreased OS in comparison to MRD-HCT. The 100-day CI of CMV reactivation and hemorrhagic cystitis were 56% and 8% respectively, with no significant differences between groups. 64 pts died at a median of 102 days (range 2–2328), and the main causes of death were GF, $n = 20$; sepsis, $n = 11$; GvHD, $n = 9$. **Discussion:** This retrospective analysis showcases some significant differences between donor groups, including the fact that MRD pts are transplanted earlier and are subjected to a lower risk of GF, acute and chronic GVHD, which translates into better survival. HID-HCT showed improved survival in recent years, becoming a more viable transplant option, specially in comparison to MUD-HCT. Improved OS in HID-HCT comes at the expense of higher rates of graft rejection and higher rates of aGvHD remain an issue after MUD-HCT. **Conclusion:** These real-world data from a large cohort of SAA pts demonstrate that HCT remains an effective curative treatment with significant improvement in survival in the last 5 years across different donor groups.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.1008>

PERFIL DA MOBILIZAÇÃO E COLETA DE CÉLULAS CD34+ EM PACIENTES PARA TRANSPLANTE AUTÓLOGO EM UM INSTITUTO FEDERAL

MPN Abrahão, EAE Silva, ETS Leite, AS Costa

Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução e objetivos: A coleta das células CD34+ para transplante autólogo é possível através da administração de agentes mobilizantes como o Fator Estimulador de Colônias de Granulócitos (G-CSF) associado ou não ao Plerixafor, a depender da quantidade de células CD34+ em Sangue Periférico (SP). Em casos selecionados, há ainda a possibilidade da utilização de quimioterápicos. Este trabalho tem por objetivo analisar o perfil da mobilização e coleta de Células Progenitoras Hematopoiéticas do Sangue Periférico (CPHSP) para Transplante de Medula Óssea (TMO) autólogo. **Materiais e métodos:** foram analisados os registros das coletas de CPHSP por aférese em máquina de fluxo contínuo dos transplantes autólogos no período de janeiro de 2021 a maio de 2023, utilizando estatística descritiva para análise dos dados. Foram consideradas adequadas as coletas que alcançaram o mínimo

de $2,0 \times 10^6$ células CD34+/kg no produto final. Adotou-se o critério de ≥ 10 células/mm³ em SP para início de coleta. **Resultados:** foram realizadas 102 coletas em 97 pacientes entre D4 e D5 de mobilização, sendo 55,6% do sexo masculino e 44,3% do sexo feminino. A maioria dos pacientes encontrava-se na faixa etária de 40–59 anos (34%), seguido de 18–39 anos (30,9%), ≥ 60 anos (25,7%) e < 18 anos (9,2%). As patologias mais prevalentes foram Mieloma Múltiplo (39,2%) e Linfoma de Hodgkin (28,4%). Das 102 coletas, 59% utilizaram G-CSF e 41% G-CSF + Plerixafor. Com relação às doenças mais frequentes, 41,3% dos Linfomas de Hodgkin e 65% dos Mielomas Múltiplos utilizaram apenas G-CSF. Dentre todas as coletas, daquelas que utilizaram apenas G-CSF, 46 (45%) alcançaram o número de células desejadas de CD34+/kg em uma única coleta, 7 (6,9%) necessitaram realizar uma segunda coleta e 2 (2%) uma terceira. No entanto, 5 (4,9%) coletas não alcançaram o alvo no produto final, sendo 1 suspensa por ser uma coleta complementar (segunda mobilização do paciente) e 1 pelo COVID-19. No grupo que utilizou G-CSF + Plerixafor, 26 (25,5%) atingiram o alvo na primeira coleta e 6 (5,9%) numa segunda. Não alcançaram o alvo na primeira coleta 5 (4,9%), tampouco na segunda coleta (4,9%). Das 15 coletas que não atingiram o estabelecido para o produto final, 6 apresentaram valores próximos ao alvo, viabilizando o transplante. **Discussão:** A maioria dos pacientes eram jovens (40–59 anos) e, dentre as doenças, o mieloma múltiplo foi a entidade mais frequente. Apesar de 85,3% das coletas do estudo alcançarem o número de células desejadas no produto final coletado, 95,8% (93) dos pacientes conseguiram realizar o TMO. O grupo que utilizou apenas G-CSF teve êxito em 53,9% quando comparado àquele que associou G-CSF e Plerixafor (31,4%). Isso pode corroborar a dificuldade deste último grupo em alcançar o mínimo de células periféricas para dar início à coleta, sendo considerados pacientes “maus”respondedores. **Conclusão:** Observamos um número considerável de coletas (41%) onde se fez necessário o uso de um segundo agente mobilizante e, ainda assim, apresentando falha de mobilização em 23,8% destas. Os dados ora apresentados merecem melhor entendimento quanto à interação da patologia de base, os tratamentos prévios e os mecanismos dos agentes mobilizantes.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.1009>

DOENÇA RESIDUAL MENSURÁVEL DE LLA-B PÓS CAR-T

MP Beltrame^a, F Fava^a, CO Pereira^a,
JVB Siqueira^a, JH Farias^a, GDR Lopes^a,
BL Bernardino^a, ALM Rodrigues^b,
ACR Wasem^b, AA Zanette^b

^a Hospital Erasto Gaertner, Curitiba, PR, Brasil

^b Hospital Erastinho, Curitiba, PR, Brasil

Introdução: O monitoramento da Doença Residual Mensurável (DRM) tornou-se prática clínica de rotina no tratamento das Leucemias Linfoblásticas Agudas (LLA). A avaliação da DRM tem demonstrado fator prognóstico, que permite a atribuição de grupos de risco nos diferentes braços de tratamento, variando desde redução significativa do tratamento a intensificação.

Além do uso em pacientes com LLA recaída e pacientes submetidos à transplante de células-tronco, e mais recentemente nos casos de tratamento com células CAR-T. A imunofenotipagem por Citometria de Fluxo Multiparamétrica (CFM) tornou-se uma ferramenta importante no monitoramento na pesquisa da DRM (Doença Residual Mensurável), no monitoramento das células imunes infundidas (CAR) e na avaliação da resposta imunológica pós CAR-T. **Relato de dois casos:** Paciente 1, masculino, 16 anos. Diagnóstico em 2017 de LLA B. Transplante de medula em 09/2021. Apresentou recaída combinada (medula e sistema nervoso central) pós TMO haploidêntico em 10/2022. DRM pré infusão era de 0,38%. Terapia CAR-T em 17/01/2023. Condicionamento: Fludarabina (FLU) 120 mg/m² e Ciclofosfamida (CY) 1.000 m². Intercorrências durante o internamento: febre diariamente de 20/01 a 24/01 e Hipotensão (83/35), resolvida com uma fase rápida. Grau I na classificação de CRS (síndrome de liberação de citocinas). Não apresentou sinais de neurotoxicidade. Alta no D +10. Necessitou de duas transfusões de plaquetas e uma infusão de imunoglobulina. DRM 30 dias pós CART – negativa. Segue em acompanhamento ambulatorial com DRM negativa. Paciente 2. LLA-B BCR:ABL positivo. Em 2018 troca Imatinibe por Desatinibe devido toxicidade hematológica. E no mesmo ano recaída em SNC e MO. TMO Haploidêntico em 01/2019. Recaída em SNC em 2022. Tratamento com MADIT e radioterapia (24 Gy em 12 frações). DRM pré infusão era negativa. Realizou terapia CAR-T em 02/2023. Condicionamento: Flu 120 mg/m² e Cy 1.000 m². Não teve intercorrências durante o internamento (10 dias). Transfusões: zero. Não apresentou sinais de CRS e neurotoxicidade. Citometria de Fluxo: Foi realizada a técnica de lise total e painel de anticorpos monoclonais padrão Euroflow. Citômetro de Fluxo FACS Canto II (BD). Os anticorpos monoclonais utilizados: Painel de anticorpos monoclonais utilizado: CD3, CD10, CD19, CD20, CD22, CD24, CD34, CD38, CD45, CD66c/CD123, CD73/CD304, CD81, CD79a (citoplasma). As DRMs foram negativas nas amostras analisadas nos dias D+30 e D+60 e D+90. **Conclusão:** O acompanhamento clínico ao diagnóstico e durante a avaliação contínua nas diferentes fases da doença são fundamentais para o êxito no desfecho. A Citometria de Fluxo Multiparamétrica (CFM) é uma ferramenta importante não só no diagnóstico da LLA mas também na avaliação da DRM, através de técnicas e painéis padronizados e o acompanhamento da DRM tem demonstrado a eficácia do tratamento.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.1010>

A ATUAÇÃO DO ENFERMEIRO FRENTE À CARDIOTOXICIDADE OCASIONADA PELO TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO NO TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS

DR Leal, J Simon, IK Costa, EV Pinto, KK Lima,
OUM Pereira, TS Silva

Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre,
RS, Brasil

Introdução: A cardiotoxicidade pode ser um evento adverso preocupante no contexto da assistência do paciente submetido ao Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas

(TCTH). O efeito cumulativo ocasionado pelo tratamento quimioterápico prévio com antraciclinas e agentes alquilantes em altas doses e outras drogas que podem causar danos aos cardiomiócitos ou ao sistema de condução elétrica. As cardiotoxicidades apresentadas pelos pacientes incluem: pericardite, miocardite, Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC), angina, infarto do miocárdio, choque cardiogênico e até mesmo parada cardiorespiratória. **Objetivo:** Descrever os cuidados de enfermagem, diante do uso em pacientes submetidos ao TCTH. **Método:** Revisão bibliográfica a partir de publicações nacionais e internacionais. Foram identificados 20 artigos dos últimos 8 anos, disponíveis na íntegra, indexadas na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS): SCIELO, com os seguintes descritores: “Cardiotoxicidade”; “Oncologia”; “Quimioterápicos”; “Transplante de células-tronco hematopoéticas”. **Discussão:** De acordo com estudos, constata-se o elevado risco de cardiotoxicidade em pacientes tratados com antraciclinas, diante de um diagnóstico prévio de cardiopatia. Foram constatados 220 genes envolvidos em absorção, distribuição, metabolismo e eliminação de antraciclina, identificando em crianças o polimorfismo de nucleotídeo único no gene SLC28A3 como possível biomarcador preditivo de ICC induzida por antraciclinas. A avaliação dos riscos cardíacos antes do TCTH, bem como a monitoração contínua dos exames de função cardíaca durante o condicionamento e pós-TCTH, são estratégias encontradas na literatura para reduzir o impacto de complicações cardíacas causadas durante o tratamento. A avaliação pré-TCTH inclui exames como eletrocardiograma, ecocardiograma, tomografia torácica, teste de caminhada, espirometria e exames laboratoriais. Monitorização dos biomarcadores como troponina e Peptídeo Natriurético tipo-B (BNP) durante o tratamento pode detectar precocemente pacientes com alto risco de desenvolver uma insuficiência cardíaca. O enfermeiro onco-hematológico deve ter conhecimento necessário para monitorar este paciente por meio do exame físico diário, acompanhamento dos exames clínicos e laboratoriais, avaliando de forma global durante todo o processo do TCTH. Deve elaborar e revisar diariamente o plano de cuidado e orientar a equipe de enfermagem sob sua supervisão. **Conclusão:** O estudo enfatiza a importância da atuação do enfermeiro, como integrante da equipe multidisciplinar do TCTH, cabendo a esse profissional implementar os cuidados de enfermagem frente às possíveis alterações cardiológicas na prática assistencial.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.1011>

LEUCEMIA DERIVADA DE CÉLULAS DO DOADOR APÓS TRANSPLANTE ALOGÊNICO APARENTADO: RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA

MC Gomes, PSF Junior, JSL Andrade,
DEG Camargo, LMAD Santos, VAQ Mauad,
DMM Borducchi

Centro Universitário Faculdade de Medicina do ABC
(FMABC), Santo André, SP, Brasil

Objetivo: Relatar uma forma incomum de Leucemia aguda de novo pós transplante alôgenico aparentado idêntico. **Material e métodos:** Estudo de caráter descritivo. Dados obtidos através de análise de prontuário. **Relato do caso:** Paciente sexo feminino, 31 anos, diagnosticada com Leucemia Mielóide Aguda risco intermediário. Mielograma: 85% blastos com imunofenótipo positivo para CD13, CD33, CD34, CD71, CD117, CD123, HLA-DR, MPO e cariótipo 46; XX. Ausência de mutações para FLT3 e NPM1. Realizou tratamento quimioterápico com protocolo 3+7 seguida de consolidação com citarabina em altas doses. Ao final do tratamento, doença residual mínima negativa. Submetida a transplante de medula óssea alogênico aparentado HLA idêntico (irmão). No pós transplante quimera completa e cariótipo 46; XY. Apresentou recidiva precoce da doença 15 meses após transplante, com perda de quimeirismo (cariótipo 46; XX). Induzida com protocolo IDA-FLAG, apresentando remissão e retorno de quimeirismo completo, cariótipo 46; XY. Iniciou manutenção com azacitidina e manteve por 21 meses. No 24º mês evoluiu com segunda recaída. Mielograma: 73,9% de blastos, com imunofenótipo positivo para CD13; CD33; CD34; HLA-DR, CD117; CD38; CD45RA, C9 parcial, CD99, MPO, TdT e cariótipo: 47, XXY [5]; 47, XXY add (14) (q? 32) [7], 46 XY[4]. Paciente com alteração de fenótipo em relação a doença inicial - ganho de marcadores CD9, CD99 e perda do marcador CD123. Em cariótipo, presença de cromossomo Y em todas as metáfases analisadas sendo atribuído quadro a leucemia originada das células do doador. Submetida a novo regime quimioterápico, protocolo MEC, porém apresentou refratariedade ao tratamento. Evoluiu a óbito 3 meses após recaída, devido complicações infecciosas. **Discussão:** A leucemia de células do doador é uma entidade rara e possivelmente subdiagnosticada. Na literatura, a maioria dos casos é de linhagem mielóide e o diagnóstico ocorre em média 15 meses após o transplante. Os mecanismos propostos para o surgimento da doença envolvem a primeira mutação genética ocorrendo nas células do doador, com as células susceptíveis adquirindo novas mutações favorecidas pelo ambiente medular do receptor em que a neoplasia original se desenvolveu, associado ao estado de imunossupressão pós transplante, desencadeando o processo de leucemogênese. Há também a possibilidade do clone maligno ter vindo diretamente do doador, contudo não há evidências que os doadores possuem risco aumentado de desenvolvimento de leucemia. O prognóstico em geral de recaídas após TCTH alogênico é pobre, e não há consenso sobre o melhor tratamento a ser instituído. Como opção terapêutica há regimes de poliquimioterapia e terapia alvo-dirigida, associado a redução de imunossupressão, infusão de linfócitos do doador e até um segundo transplante. A maioria dos pacientes apresenta baixas taxas de remissão e evolui a óbito poucos meses após o diagnóstico, pois foram previamente expostos a diversos agentes e ainda apresentam efeitos do transplante anterior, como foi o caso da paciente relatada. **Conclusão:** Pacientes submetidos a transplante de medula óssea alogênico podem apresentar leucemia que ocorre nas células no doador como um evento de novo, sendo muitas vezes confundida com recaída. A despeito de tratamento quimioterápico intensivo e mesmo com a

possibilidade de um novo transplante, o prognóstico ainda se mantém reservado e até o momento do estudo não se encontra na literatura consenso sobre o melhor manejo desses pacientes.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.1012>

HCT-CI AS A PREDICTOR OF ICU ADMISSION: BRAZILIAN SINGLE-CENTER COHORT STUDY

PPF Machado^{a,b}, AD Americo^a, EL Rosa^a, GGM Lima^a, JUA Filho^a, FPS Santos^{a,c}, BM Gusmão^a, FR Kerbaury^{a,d}, P Scheinberg^a

^a Hospital A Beneficência Portuguesa de São Paulo (BP), São Paulo, SP, Brazil

^b Grupo Oncoclínicas (OC), Brasília, DF, Brazil

^c Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE), São Paulo, SP, Brazil

^d Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brazil

Introduction: MM is the leading indication for Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) globally. Although it is a safe procedure, it might be accompanied by significant morbidity leading to ICU admissions. The Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index (HCT-CI) is widely used to gauge the risk of treatment-related mortality for patients receiving allografts. **Objective:** To characterize the outcomes of a large cohort of patients submitted to the first ASCT for MM and to evaluate the HCT-CI as a tool to estimate morbidity for patients with MM undergoing ASCT in a Brazilian single-center retrospective cohort. **Methods:** We retrospectively reviewed the charts of patients undergoing the first ASCT for MM from January 2017 to December 2022. The HCT-CI was calculated for each patient, and the outcome of interest (admission to the ICU) was assessed. The HCT-CI test performance, dichotomized as non-high-risk versus high-risk parameters, was estimated for sensitivity, specificity, positive likelihood ratio, negative likelihood ratio, positive predictive value, and negative predictive value. **Results:** The cohort's median age was 61.6 years, with a similar distribution between genders, 96% obtained at least a partial response before the transplant. The HCT-CI was classified as low-risk in 54.2% of participants, intermediate risk in 35.6%, and high risk in 10.2%. 85% underwent conditioning with 200 mg/m² melphalan, and 14.1% with 140 mg/m². The 3-year Overall Survival (OS) was 80.6% (95% CI 75.4–86.2). The rates of neutrophil and platelet engraftment by D+25 were 98% and 86%, respectively. The transplant-related mortality (TRM) rate was 3.6% (95% CI 2–6) up to D+60. The cumulative incidence of ICU admission in 30 days was 15% (95% CI 11–19). The reasons for ICU admission were cardiac arrhythmia (35.2%), acute respiratory failure (7.4%), septic shock (55.6%), and trauma (1%). The average ICU length of stay was 10.8 days, with 74% being discharged alive. The HCT-CI had a sensitivity of 12.96% (95% CI 5.37–24.9) and specificity of 90.36% (95% CI 86.28–93.55) in predicting ICU admission. The positive likelihood ratio was 1.34 (95% CI 0.62–2.96), and the negative likelihood ratio was

0.96 (95% CI 0.86–1.08). The positive predictive value was 20.59% (95% CI 8.7–37.9), and the negative predictive value was 84.33% (95% CI 79.72–88.26), with a calculated accuracy of 77.84% (95% CI 73–82.18). **Discussion:** Reliable methods to assess patient vulnerability to HSCT are crucial for an informed therapeutic decision. The HCT-CI is often used to assess the risk of morbidity and mortality after transplantation. In our study, the HCT-CI showed low sensitivity and high specificity. Its positive predictive value was only 20%, with 16% of the cohort being misclassified as at risk for the event without experiencing it. Both positive and negative likelihood ratios, which represent the test's ability to correctly influence our thinking about the presence or absence of disease, showed uncertain results and a minimal effect on basic pre-test probability estimates. **Conclusion:** The HCT-CI is not a reliable method to predict HSCT-related morbidity. The need to improve a specific risk score for myeloma is highlighted by these findings. Not assessing the HCT-CI as an ordinal variable, potentially missing optimal cut-point identification via ROC analysis, could be a study limitation.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.2358>

CHARACTERIZATION OF A NOVEL ANTI-CD19 CAR CONSTRUCT CO-EXPRESSING THE COSTIMULATORY MOLECULE GITRL

DMC Fantacini^a, SCG Lima^a, R Rossetti^a,
IP Furtado^a, RM Silveira^a, L Tsyrenov^b,
H Shiku^b, DT Covas^a, LEB Souza^a

^a Centro de Terapia Celular (CTC), Hemocentro de
Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, SP, Brazil

^b Mie University, Japan

Adoptive therapy using Chimeric Antigen Receptor T-cell (CAR-T) technology has emerged as a groundbreaking immunotherapeutic approach for treating various hematological malignancies. Among the diverse CAR-T targets, CD19, a B-cell surface marker, has demonstrated remarkable success in treating B-cell malignancies. However, despite impressive clinical outcomes, challenges such as efficacy and insufficient in vivo persistence still exist. To address these limitations, preclinical investigations are exploring the integration of additional co-stimulatory molecules into CAR constructs to enhance effector functions and persistence. GITRL (Glucocorticoid-Induced TNF Receptor Ligand) belongs to the TNF family and is a type II transmembrane protein. The interaction between Glucocorticoid-Induced Tumor Necrosis factor Receptor (GITR) and its Ligand (GITRL) reverses regulatory T cell suppression, leading to enhanced immunity against tumors. Therefore, the goal of this research was to develop and validate a novel CAR targeting CD19, incorporating GITRL as a co-stimulatory domain in the CAR construct. Initially, peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) from a healthy donor were activated with CD3/CD28 beads and transduced with the lentiviral particles using an MOI (multiplicity of infection) of 5. Subsequently, the frequency of CAR-T cells expressing the anti-CD19 CAR or anti-CD19 CAR-GITRL was

determined by flow cytometry, resulting in 52.4% and 64.9% CAR+ cells, respectively. The CAR-T cells were then assessed for their ability to recognize and selectively eliminate CD19-expressing cancer cells using in vitro cytotoxicity assays. Both anti-CD19 CAR-T cells and anti-CD19 CAR-GITRL-T cells exhibited potent killing of CD19-positive target cells, with lysis percentages of $92.65\pm 0.01\%$ and $84.31\pm 0.01\%$, respectively. In contrast, non-transduced T cells showed minimal or no activity in eliminating the target cells. Importantly, the cytotoxic activity of the CAR-T cells remained strong even upon re-challenge, leading to the elimination of $78.75\pm 0.08\%$ and $63.23\pm 0.17\%$ of CD19-positive cells, respectively. These findings suggest that CAR-T cells did not demonstrate exhaustion, contributing to the durability of the therapeutic effect. To evaluate the in vivo antineoplastic potential of the generated CAR-T cells, we established a disseminated lymphoma model by intravenously injecting Raji cells expressing luciferase into immunodeficient mice. After six days of tumor cell infusion, animals were treated with cellular suspensions containing a suboptimal dose of 2.5×10^6 anti-CD19 CAR-T or anti-CD19 CAR-GITRL-T cells in 200 μ L of PBS (n = 5). A control group received only PBS (n = 6). After 22 days of treatment, all animals in the control group had to be euthanized due to hind limb paralysis caused by lymphoma cell infiltration or due to the loss of at least 20% of initial body weight. Conversely, bioluminescent signal analyses of the groups treated with anti-CD19 CAR-T cells and anti-CD19 CAR-GITRL-T cells demonstrated a reduction in tumor burden by 83.8% and 93%, respectively. This significant reduction highlighted the in vivo antineoplastic potential of the administered cells. The therapeutic effect translated into extended survival of the treated groups, which were monitored for 36 days post-treatment (p < 0.0001, Log-rank test). However, there were no significant differences observed between the treated groups. In conclusion, this study underscores the potential of incorporating GITRL as a co-stimulatory molecule in CD19-targeted CAR-T therapy. Further investigations are warranted to elucidate the mechanisms underlying these positive outcomes and to optimize the utilization of CAR-T cells as a potent tool against neoplastic diseases.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.2359>

TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA: ANÁLISE COMPARATIVA ENTRE AS MODALIDADES ALOGÊNICA E AUTOGÊNICA

LA Vieira, CVT Rocha, ALV Rocha, BCS Sousa,
TTM Paiva, AR Linhares

Centro Universitário INTA (UNINTA), Sobral, CE,
Brasil

Introdução: O transplante de medula óssea, também chamado de transplante de células tronco hematopoiéticas, é uma modalidade de tratamento potencialmente curativo para doenças malignas e não malignas hematológicas e para alguns distúrbios não hematológicos. O transplante consiste em fornecer ao paciente células tronco/progenitoras que

podem ser colhidas dele mesmo ou de um doador. As células transplantadas irão se alojar na medula óssea, para que ela novamente produza células sanguíneas normais. **Objetivos:** Compreender o conceito e a importância do Transplante de Medula Óssea, além das diferenças entre as suas duas principais modalidades. **Materiais, métodos e resultados:** Trata-se de um estudo exploratório por meio de pesquisa bibliográfica. A revisão da literatura científica foi feita mediante a busca eletrônica de artigos indexados nas bases de dados: SCIELO, Google Acadêmico, Pubmed. As publicações foram pré-selecionadas pelos títulos, acompanhada da leitura dos resumos disponíveis e seguida da leitura completa dos artigos. **RESULTADOS:** O Transplante de Medula Óssea se subdivide em dois tipos: TMO Alogênico e TMO Autogênico. No primeiro, o Transplante Alogênico, o paciente recebe células-tronco hematopoéticas/progenitoras advindas de outro indivíduo, que pode ser tanto um doador irmão compatível com o antígeno leucocitário humano (HLA), um doador parente que é HLA parcialmente compatível ou haploidentico ou um doador não aparentado que seja compatível com HLA. Já no Transplante de Medula Óssea Autogênico, as células da medula óssea do próprio paciente são coletadas e conservadas por criopreservação antes que uma quimioterapia de alta dose seja administrada, sendo reinfundidas depois por meio de uma cateter e a pega da medula acontece de 10 a 14 dias após esse procedimento. **Conclusão:** O Transplante de Medula óssea é uma ciência potencialmente curativa e que pode salvar vidas. Ambos os tipos, Alogênico e Autogênico, possuem riscos, como a Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro (DECH), distúrbios sistêmicos e infecções. No entanto, caso a medula óssea do paciente esteja adequada e ele capaz de passar pelo procedimento, o TMO Autogênico se mostra como uma ótima opção, visto que tem menores riscos de causar a complicação mais comum dos TMO, a DECH.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.2360>

EDUCAÇÃO PARA ALTA HOSPITALAR: ORIENTAÇÕES E TRANSFERÊNCIA DO CUIDADO

J Simon, DR Leal, KK Lima, FA Marek,
GM Orlandini, LS Ribeiro, M Rodrigues,
MS Matos, TS Silva, EV Pinto

Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto
Alegre, RS, Brasil

Introdução: O Transplante de Células Tronco-Hematopoéticas (TCTH) é um procedimento complexo, com diversas etapas, ainda na internação os pacientes enfrentam momentos de ansiedade, incertezas, sendo a alta hospitalar uma etapa aguardada com expectativa e muitos anseios, uma vez que as mudanças nas rotinas são necessárias e tais cuidados estão diretamente relacionados ao sucesso do tratamento. A relação enfermagem – paciente é muito estreita,

considerando ser os profissionais que estão continuamente ao lado destes, acolhendo suas angústias, peculiaridades, planejando e implementando o cuidado durante a internação hospitalar e os preparando para alta. As informações de educação ao paciente e seus cuidadores são densas, e a compreensão adequada pode repercutir nos resultados do TCTH. Tal pressuposto requer do profissional a construção de conhecimentos e a habilidade de transmitir a informação em uma linguagem clara para o paciente, já que essas orientações caracterizam-se como uma ferramenta essencial para auxiliar em uma evolução favorável no pós-TCTH imediato. **Objetivo:** Descrever o processo de orientações de enfermagem na alta do paciente após TCTH alogênico e a transferência do cuidado. **Método:** Trata-se de um relato de experiência das enfermeiras que atuam em uma unidade de TCTH de um Hospital Universitário no sul do país. **Resultados:** O processo de orientações para alta ocorre de forma sistemática e inicia precocemente, partindo do pressuposto que as orientações são contundentes e com envolvimento de mais de diferentes especialidades. Semanalmente a equipe interdisciplinar se reúne para discutir em round o caso de cada paciente internado e sua previsão de alta. Uma vez identificada a previsão de alta breve, a enfermagem inicia o processo de orientações formais, entregando um folder impresso com todos os cuidados a serem seguidos pelo paciente em seu domicílio. É estipulado um período para que o paciente possa ler esse material e elaborar as dúvidas. Em outro momento, a enfermeira responsável pelo paciente retoma as informações através da leitura completa do material junto ao paciente e seu cuidador, caso o mesmo esteja presente durante a internação. Nas orientações são ressaltados sinais/sintomas de alterações e sua gravidade que possam ocorrer no domicílio e quais as providências a serem tomadas. Adaptações a este processo são realizadas de acordo com as características do paciente, fazendo com que as orientações sejam elaboradas individualmente e de acordo com a necessidade do paciente. Após a realização das orientações, é feito contato telefônico com o enfermeiro do Hospital-Dia para transferência do plano de cuidado, informando-o sobre o caso e as principais complicações, assim como os aspectos importantes para a continuidade do tratamento. **Conclusões:** O TCTH alogênico é um procedimento que inicia previamente à internação do paciente, com as orientações pré TCTH, e se estende após a alta, visando o controle dos riscos de infecções ou outras complicações, como a Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro (DECH). A educação em saúde, proporciona conhecimentos desde o esclarecimento de dúvidas relacionadas à clínica da doença até os cuidados com a nutrição, higiene e importância da continuidade do tratamento sendo uma ferramenta fundamental na prevenção de complicações pós TCTH, e que o início precoce deste processo contribui para melhor adesão do paciente às orientações fornecidas e às adaptações sugeridas.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.2361>