

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>