

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>