

e níveis de hemoglobina adequados. Uma terceira paciente, do sexo feminino, com diagnóstico de LMC aos 66 anos, fez uso de Bosutinibe 400 mg ao dia por sete anos, com RMP há cinco anos. O bosutinibe foi suspenso por hipertensão pulmonar moderada, permanecendo em seguimento e, há três anos, mantendo RMP. Por fim, o quarto caso é de uma paciente do sexo feminino com diagnóstico de LMC aos 77 anos, em uso de Imatinibe 300 mg (dose reduzida por doença renal crônica avançada) por seis anos. Estava em RMP havia cinco anos quando apresentou mielotoxicidade (plaquetopenia e anemia) que motivaram a suspensão do ITK. Mantém-se em RMP por três anos, até a data do último seguimento. Deste modo, observamos que a descontinuação dos ITK é factível na prática clínica para os pacientes que alcançam uma resposta molecular profunda e sustentada, desde que instituído seguimento rigoroso com monitoramento molecular dos transcritos BCR-ABL para identificar a recaída molecular precocemente e reintroduzir a terapêutica nessa situação.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.10.203>

203

DIAGNÓSTICO TARDIO DE POLICITEMIA SECUNDÁRIA A TETRALOGIA DE FALLOT EM ADULTO

W.F. Silva^a, I.C. Scharff^a, R.B. Carneiro^b, S.R.M. Cunha^a

^a Hospital Regional de Cacoal, Cacoal, RO, Brasil

^b Faculdade de Ciências Biomédicas de Cacoal (FACIMED), Cacoal, RO, Brasil

Introdução: Eritrocitose, ou seja o aumento da massa eritrocitária, pode acontecer em doenças pulmonares, síndromes hipoventilatórias, síndromes mieloproliferativas e cardiopatias congênitas cianóticas. Na sua ocorrência a causa base deve ser prontamente investigada e corrigida, visando prevenir complicações trombo-hemorrágicas. **Objetivos:** Relatar um caso de policitemia secundária a hipóxia causada por Tetralogia de Fallot em mulher adulta no interior de Rondônia. **Relato de caso:** Feminina, 27 anos, portadora de síndrome de Down, hipertireoidismo, tetralogia de Fallot descoberto recentemente ainda sem correção cirúrgica, hipertensão arterial pulmonar, encaminhada ao serviço de hematologia para investigação de policitemia. Havia sido internada recentemente por trombose venosa profunda de membro inferior direito, estava em uso de marevan 7,5 mg/semana, sem histórico de sangramentos. Ao exame físico apresentava-se com eritromelalgia e eritema de extremidades. Exames iniciais mostravam Hb 19,8, Ht 68%, VCM 86%, HCM 25, Lg 8.200 (seg 75% linfo 20% mono 3% eos 2%), PlaQ 98.000. Gasometria arterial com pH: 7,4, pCO₂: 32,2, pO₂: 46,1, HCO₃: 21,5. Demais exames de renograma, ionograma, hepatograma normais e ácido úrico elevado. Função tireoidiana se mostrou reduzida com TSH 24, 0 e T4 livre 0,55. Ecocardiograma mostrava Tetralogia de Fallot devido comunicação interatrial com ostium primum, defeito em septo atrioventricular, comunicação interventricular perimembranosa, hipertrofia de ventrículo direito, estenose de valva pulmonar, cavalgamento de aorta). Iniciado propedêutica adicional. Pesquisa de

mutação Jack2 se mostrou negativa. Dosagem de eritropoietina sérica elevada em 6.600 mUI/mL. Ferritina baixa (10 ng/mL), IST. Perfil do ferro com estoques reduzidos, vitamina b12 baixa e folato normal. Ecografia abdominal dentro da normalidade. Foi ajustado a dose do antagonista da vitamina K, iniciado sangrias de 300 mL intercaladas em associação com reposição de ferro e cianocobalamina, aguardava oxigenioterapia domiciliar. **Discussão:** Policitemia é definida como aumento da massa eritrocitária, sendo pra mulheres um valor de hemoglobina > 16 g/dL ou hematócrito > 48% e para homens > 16,5 g/dL ou >49%; ou massa eritrocitária > 25% acima do normal previsto. Esses valores são regulados principalmente pela eritropoietina. A policitemia tem como principais causas, a hipoxemia que perdura por mais de 12 horas; dentre as possibilidades, as cardiopatias congênitas estão entre as raras. A paciente em questão, apesar do diagnóstico presuntivo de policitemia secundária a hipoxemia causada pela cardiopatia, não havia previamente sido levantado o diagnóstico e prevenido as complicações decorrentes da patologia, havendo portanto sofrido um quadro de trombose venosa profunda. Após exames evidenciando aumento de eritropoietina, hipoxemia arterial, presença de cardiopatia congênita, ausência de mutação de Jack2 e biópsia de medula normal – visto que pacientes com síndrome de Down mais comumente desenvolvem síndromes mieloproliferativas primárias –, foi possível finalizar o diagnóstico e instituir o tratamento direcionado. Diante disso, afirma-se a importância da investigação, exclusão de outras causas, e direcionar o tratamento visando prevenir complicações, melhorando o prognóstico do paciente.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.10.204>

204

DPI, UM INIBIDOR DE NOX/DUOX, INDUZ APOPTOSE E AMPLIFICA OS EFEITOS ANTINEOPLÁSICOS DE RUXOLITINIBE EM MODELOS CELULARES DE NEOPLASIA MIELOPROLIFERATIVA

K. Lima, L.R. Lopes, J.A. Machado-Neto

Departamento de Farmacologia, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

Objetivos: Em modelos de neoplasias mieloproliferativas Filadélfia negativo (NPM), as espécies reativas de oxigênio (EROs) são elevadas e estão implicadas em instabilidade genômica, amplificação da sinalização JAK2/STAT e progressão da doença. Embora os efeitos potenciais das EROs tenham sido descritos como relevantes para o fenótipo das NPM, os efeitos do tratamento com ruxolitinibe, um inibidor de JAK1/2 em uso clínico, na regulação das EROs tem sido pouco explorados. No presente estudo, o impacto do tratamento com ruxolitinibe na rede de transcrional de sinalização redox e os efeitos do difenilenoiodônio (DPI), um pan-inibidor de NOX/DUOX, foram investigados em modelos celulares de neoplasia mieloproliferativas JAK2^{V617F} positivas. **Material e métodos:** Um total de 81 genes relacionados à sinalização redox foram investigados em células SET2

após tratamento com ruxolitinibe por RNA-seq (acesso GEO: GSE69827). Para os ensaios funcionais e moleculares foram utilizadas células SET2 e HEL, que representam modelos celulares de NMP positivas para a mutação JAK2^{V617F} com sensibilidade distinta à apoptose induzida por ruxolitinibe. A viabilidade celular foi avaliada por ensaio de MTT, apoptose por anexina V/PI e citometria de fluxo, e a sinalização celular por PCR quantitativo (PCRq) e Western blot. Para as comparações, foi utilizado o teste ANOVA e o pós-teste de Bonferroni. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. **Resultados:** O tratamento com ruxolitinibe impactou uma rede composta por genes relacionados à sinalização redox. Utilizando o ponto de corte de 2 vezes para qualquer direção, verificou-se que 16 genes eram diferencialmente expressos (6 com regulação negativa e 10 com regulação positiva), e os genes DUOX1 e DUOX2 foram identificados (e validados por PCRq) como possíveis moduladores da resposta ao ruxolitinibe ($p < 0.05$). DUOXes são isoenzimas que pertencem à família NADPH oxidase (NOX1-5 e DUOX1-2) e dedicadas à geração de EROs. Nas células SET2 e HEL, o DPI reduziu a viabilidade celular e, em concentrações baixas, potencializou significativamente a apoptose induzida por ruxolitinibe ($p < 0.05$). Utilizando análise de regressão não linear, os valores de IC₅₀ para DPI em 48 horas foram de 4,2 e 0,5 μ M, nas células SET2 e HEL, respectivamente. No cenário molecular, o DPI inibiu a fosforilação de proteínas efetoras da via PI3K/AKT/mTOR (S6RP) e JAK2/STAT (STAT3 e STAT5), e induziu a clivagem de PARP1 em células JAK2^{V617F} positivas. O DPI combinado com o ruxolitinibe aumentou a clivagem da PARP1 nas células SET2 e a potencializou a redução da fosforilação induzida por ruxolitinibe de S6RP, STAT3 e STAT5 nas células HEL. **Discussão e conclusão:** Nosso estudo revela um potencial mecanismo de adaptação e resistência ao ruxolitinibe pela reprogramação transcricional da sinalização redox em células JAK2^{V617F} positivas e expõe vulnerabilidades redox com potencial valor terapêutico nos modelos celulares de NPM. **Apoio:** FAPESP, CAPES e CNPq.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.10.205>

205

ESTENOSAS ARTERIAIS ASSOCIADA À TROMBOCITOSE ESSENCIAL.



T.C.M. Ribeiro, J.P. Portich, R.S. Ferrelli, E.T. Calvache, L.L.A. Silva, D.B. Lamaison, A.S. Ribeiro, E.D.D. Santos, C.S. Weber, A.A. Paz

Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS, Brasil

Introdução: A trombocitemia essencial (TE) é uma doença mieloproliferativa crônica caracterizada pelo número elevado de plaquetas com presença de alterações megacariocíticas. Em 60-70% dos casos ocorre mutação do gene JAK2^{V617F}. Os sintomas principais são vasomotores e estes pacientes estão em alto risco de trombose. **Objetivo:** Descrever um caso de paciente com trombocitose essencial associada à estenose arterial e importância da sua detecção e diagnóstico diferencial. **Relato de caso:** Paciente do sexo masculino, 33 anos, encaminhado ao ambulatório de hematologia do

Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) por quadro de emagrecimento de 12 kg e dor abdominal em hipocôndrio direito, além de episódios de aumento da pressão arterial com necessidade de iniciar anti-hipertensivos. Apresentava hemograma com hemoglobina e leucócitos normais, porém 1.178.000 plaquetas. Procedida avaliação da medula óssea que estava hiperplásica com hiperplasia do setor granulocítico e megacariocítico, compatível com síndrome mieloproliferativa e cariótipo normal. Em sangue periférico, presença de mutação no gene JAK2, confirmando então diagnóstico de TE. Como investigação para hipertensão secundária e dor abdominal foi realizada angiogramia abdominal que evidenciou esplenomegalia, alteração perfusional em rim direito e estenose significativa do tronco celíaco, afilamento e irregularidade da artéria hepática comum, de toda a extensão da artéria esplênica e da artéria gástrica esquerda, bem como do segmento proximal das artérias mesentéricas superior e renal direita, sem trombos identificáveis. A investigação de vasculite secundária foi negativa, sendo então tais alterações vasculares atribuídas à TE. Paciente iniciou tratamento com hidroxiuréia e posteriormente AAS, apresentando melhora clínica significativa da clínica e normalização da contagem plaquetária. Pacientes com síndrome mieloproliferativa possuem risco maior de trombose e, quando há estenose detectável por exames de imagem, este risco é ainda maior. A formação de trombos nestes pacientes ocorre por hiperviscosidade, dano endotelial pela ativação leucocitária, hiperhomocisteinemia e superexpressão de genes ativados como JAK2. Além disso, há evidência de que em alguns pacientes com TE há aumento de proteína C reativa e fator de crescimento endotelial levando a um risco ainda maior de aterosclerose. Um estudo realizado por Cucuianu et al. com ecografia arterial Doppler em 37 pacientes com policitemia vera (29) e TE (8) mostrou estenose arterial significativa em 23 pacientes (62.1%). O tratamento com hidroxiureia pode ser benéfico tanto pelo seu efeito antiproliferativo como pela sua ação nas placas ateroscleróticas. O presente caso ilustra a possibilidade de manifestações atípicas na TE, com presença de estenoses arteriais na ausência de trombos identificados. Ainda, reitera-se a importância de investigar causas de hipertensão secundária em pacientes jovens com aumento da pressão arterial. Um exame trivial como a contagem plaquetária pode guiar a investigação nesses pacientes. Caso sejam encontradas estenoses arteriais, deve ser realizado diagnóstico diferencial com vasculites e, se estas forem excluídas, iniciar tratamento para TE reduzindo assim o risco de complicações isquêmicas.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.10.206>