

possibilidade de um diagnóstico incorreto com outro subtipo de leucemia aguda ou linfoma agressivo não é totalmente inesperada.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.10.236>

235

### ALTERAÇÕES MOLECULARES NA TRISSOMIA 21 E SUA CORRELAÇÃO COM A LEUCEMIA MEGACARIOBLÁSTICA AGUDA

D.O. Carneiro, F.L.O. Lima

Faculdade Nobre de Feira de Santana (FAN), Feira de Santana, BA, Brasil

**Introdução:** Trissomia 21 é a condição cromossômica causadora da Síndrome de Down (SD). É uma condição recorrente, com incidência de 1 em cada 700 nascidos vivos no Brasil, e incidência mundial de 1 em 1.000 nascidos vivos. A SD ocasiona diversas anormalidades no desenvolvimento do indivíduo, como dismorfismo craniofacial, alterações cardiovasculares e incapacidade intelectual; e alterações moleculares que resultam na diminuição da frequência de tumores sólidos e aumento da incidência de leucemias. Pacientes pediátricos com idade inferior a 4 anos e portadores de SD possuem em média 500 vezes mais chances de desenvolver Leucemia Mieloide Aguda (LMA), especificamente o subtipo Leucemia Megacarioblástica Aguda (LMA-M7), quando comparados a pacientes sem esta condição. **Objetivo:** Descrever as alterações moleculares presentes na LMA-M7 em pacientes com Trissomia 21 e analisar sua fisiopatologia. **Material e métodos:** Foi realizada uma revisão literária através das bases de dados eletrônicas PubMed, Lilacs, SciELO, BIREME e BVS, com conteúdo datado entre os anos de 2016 a 2020, publicados nos idiomas português, inglês ou espanhol, utilizando-se os descritores: Leucemia Mieloide Aguda; Trissomia 21; Síndrome de Down; GATA1. Após a avaliação considerando os critérios de inclusão e não inclusão, foram selecionados 32 artigos. **Resultados e discussão:** Estudos realizados em pacientes com SD e LMA demonstram que possivelmente a Trissomia do 21 contribui para mutações no gene GATA1 no ambiente uterino, sendo detectadas em amostras de fígado de fetos entre 21 e 23 semanas de gestação. Este gene atua como regulador hematopoiético em situações normais, e sua mutação está associada a uma hematopoese desregulada através da má formação na proteína GATA1s, transcrita de forma encurtada e com potencial alterado, falhando na restrição e ativação mediada pelo grupo de genes E2F, levando a uma hiperploriferação de megacariócitos. Além disso, outras alterações moleculares foram descritas unicamente na LMA-M7 em pacientes com SD, como alterações nos níveis de expressão dos genes MYC e BST2. **Conclusão:** A Trissomia 21 aumenta consideravelmente o risco de desenvolvimento de LMA-M7 em crianças. Os achados relacionados a mutação no GATA1 associado a desregulação do grupo de genes E2F no fígado fetal pode estar relacionado a oncogênese. A LMA-M7 em crianças com SD tem características moleculares singulares, visto que a Trissomia 21 altera a hematopoese ainda em ambiente fetal



propiciando a transformação das células hematopoiéticas por mutações.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.10.237>

236

### ALTERAÇÕES NO MICROAMBIENTE DA MEDULA ÓSSEA EM RESPOSTA À REDUÇÃO DE ARHGAP21

M.F. Pissarra<sup>a</sup>, C.O. Torello<sup>a</sup>, R.N. Shirashi<sup>a</sup>, I. Santos<sup>a</sup>, M.R. Lopes<sup>a</sup>, P.M.B. Favaro<sup>a,b</sup>, S.T.O. Saad<sup>a</sup>, M. Lazarini<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

<sup>b</sup> Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil



**Introdução:** Alterações no microambiente da medula óssea são encontradas em neoplasias hematológicas, como na leucemia mieloide aguda (LMA), e representam uma oportunidade terapêutica pouco explorada. Nosso grupo de pesquisa desenvolveu um modelo murino nocaute para o gene Arhgap21 e descrevemos anteriormente que os animais heterozigotos (Arhgap21<sup>+/-</sup>) apresentam aumento de células-tronco hematopoiéticas, mas com funcionalidade comprometida. Porém, o papel de ARHGAP21 na regulação do microambiente medular ainda não foi investigado. **Objetivos:** Avaliar a composição do microambiente da medula óssea dos camundongos Arhgap21<sup>+/-</sup>. **Material e métodos:** Diferentes populações celulares da MO de camundongos Arhgap21<sup>+/-</sup> e selvagens (WT) (6-8 semanas de idade) foram analisadas por citometria de fluxo. A formação de colônia para linhagem mesenquimal (CFU-F) e osteoblástica (CFU-Ob) foi quantificada através do cultivo celular em baixa densidade e coloração específica. Níveis de osteocalcina e citocinas foram analisados por ELISA e Miliplex, respectivamente. A expressão gênica de ARHGAP21 foi investigada por PCR em tempo real em células-tronco mesenquimais (MSC) humanas isoladas de medula óssea de 7 doadores saudáveis, 21 pacientes com síndromes mielodisplásicas (SMD), 6 pacientes com LMA com alterações relacionadas à mielodisplasia (LMA-ARM) e 12 pacientes com LMA *de novo*. CEUA-4894-1/2018. CEP-1209/2011. **Resultados:** Camundongos Arhgap21<sup>+/-</sup> (n = 12) apresentaram aumento da porcentagem da linhagem osteoblástica em comparação com os WT (n = 11) e aumento do número de colônias CFU-Ob com atividade da fosfatase alcalina (p = 0,004). Entretanto, não houve diferenças no número de colônias CFU-Ob coradas com Von Kossa ou no número de colônias CFU-F (coradas com cristal violeta ou positivas para a atividade fosfatase alcalina). Níveis de osteocalcina estavam aumentados na medula óssea de Arhgap21<sup>+/-</sup> (n = 10) em comparação com os animais WT (n = 9) (p < 0,0001), já os níveis de G-CSF, M-CSF, IFN- $\gamma$ , IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-10, IL-17 e VEGF-A não diferiram entre os dois grupos de camundongos. Uma vez que camundongos enxertados com células de LMA apresentam comprometimento na maturação da linhagem osteoblástica e pacientes apresentam aumento nos níveis de osteocalcina plasmática, investigamos a expressão gênica de ARHGAP21 em MSC de pacientes com SMD e LMA. A expressão de ARHGAP21 se

mostrou aumentada em MSC de pacientes com LMA *de novo* em comparação ao grupo controle ( $p = 0,0035$ ), pacientes com SMD ( $p = 0,0001$ ) e LMA-ARM ( $p = 0,0009$ ). Pacientes com SMD não apresentaram diferença na expressão de ARHGAP21 em comparação aos controles saudáveis. **Discussão:** A perda de osteoblasto resulta na diminuição dramática da celularidade medular. O camundongo *Arhgap21<sup>+/-</sup>* apresentou aumento da frequência da linhagem osteoblástica, o que suporta o aumento da frequência de células hematopoéticas imaturas na MO desses animais. Por outro lado, o aumento da expressão de ARHGAP21 em MSC de pacientes com LMA *de novo* descritos aqui corroboram os níveis reduzidos de osteocalcina em plasma de pacientes. **Conclusão:** Nossos resultados indicam a associação entre a proteína *Arhgap21* e o microambiente da medula óssea através da alteração da linhagem mesenquimal-osteoblástica. **Financiamento:** FAPESP, CNPq e CAPES.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.10.238>

237

#### ANÁLISE DA SOBREVIDA DE PACIENTES COM LEUCEMIA AGUDA ACOMPANHADOS EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

T.M.M. Oliveira<sup>a</sup>, M.F.L.D. Santos<sup>a</sup>, A.M.G. Oliveira<sup>a</sup>, I.C. Azevedo<sup>b</sup>, L.K.B.A. Santos<sup>a</sup>, M.C.F.D. Santos<sup>a</sup>, R.D.A. Soares<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Hospital Universitário Onofre Lopes (HUOL), Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Natal, RN, Brasil

<sup>b</sup> Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Natal, RN, Brasil

**Introdução:** A incidência, prevalência e morbidade por doenças hematológicas tem apresentado significativo aumento em todo mundo. A evolução e a estimativa da sobrevida da doença devem ser acompanhadas e necessitam de investigação. Diante desse contexto, o presente estudo objetiva estabelecer a sobrevida de pacientes portadores de leucemia aguda em um hospital universitário e construir um banco de dados com informações referentes ao acompanhamento do tratamento dos referidos pacientes. **Material e métodos:** estudo de abordagem quantitativa, do tipo coorte, retrospectivo, descritivo e analítico. Foram coletados dados retrospectivos documentais de todos os pacientes com diagnóstico de leucemia aguda entre janeiro de 2013 e julho de 2020, através de prontuário e sistema de registro de óbito, do Hospital Universitário Onofre Lopes, no estado do Rio Grande do Norte. Os dados coletados foram tabulados por meio do programa Microsoft Excel<sup>®</sup> 2017. Os cálculos de sobrevida foram realizados pelo método de Kaplan-Meier, o nível de significância adotado foi de 5%. **Resultados:** Avaliamos 78 pacientes, dos quais a sobrevida global em três anos foi de 18,9%. A maior incidência, do período estudado, foi no ano de 2016, com 18 pacientes diagnosticados. As informações de sobrevida foram organizadas através da construção de um banco de dados em planilha online para acompanhamento dos pacientes. **Discussão:** Neste estudo, não foi discriminado o tipo de leucemia aguda para análise da sobrevida. Observamos que há uma rápida evolução da mesma, inde-

pendente do tipo, podendo levar a óbito em poucos dias. Na literatura internacional, há relatos de cura em cerca de 70% das leucemias em geral. Por outro lado, para pacientes diagnosticados no nosso hospital, os dados indicam cura em apenas cerca de 10% deles. O diagnóstico tardio, a ausência de classificação de risco e o tratamento de suporte inadequado são apontados como os fatores responsáveis pela maior mortalidade dos pacientes usuários do SUS. **Conclusão:** Pacientes diagnosticados e tratados no SUS em Natal/RN tem uma baixa probabilidade de sobrevida a longo prazo. Devido ao baixo número de publicações referentes a sobrevida de pacientes com leucemias agudas, torna-se difícil a comparação dos nossos resultados com os de outros países. A adoção de uma abordagem integrada e ágil pode melhorar a sobrevida do paciente. Dessa forma, sugere-se a implantação de uma linha de cuidado em leucemia aguda com ações integradas e coordenadas em todas as fases de acompanhamento do paciente.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.10.239>

238

#### APRESENTAÇÕES ATÍPICAS DE LEUCEMIA AGUDA POR CÉLULA B: UMA BREVE REVISÃO SISTEMÁTICA

J.F. Fernandes, M.C.R.E. Dib, B.V. Carrijo, C.E.M. Rego, L.C.F. Sampaio, A.C. Borges, L.P. Barreto, B.C. Alves, H.C. Diniz, R.A. Neves

Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC Goiás), Goiânia, GO, Brasil

**Objetivos:** Identificar as principais manifestações clínicas atípicas em quadros de leucemia aguda. **Materiais e métodos:** Trata-se de uma revisão sistemática de literatura baseada no levantamento quantitativo de 20 artigos, publicados a partir de 2015 e indexados nas bases de dados PubMed e Scielo. Como critério de inclusão, foram escolhidos os trabalhos que tratassem da temática central, ou seja, manifestações atípicas em quadros agudos de leucemia. Em contrapartida, foram excluídos os artigos com metodologia que não se enquadrava na proposta do seguinte estudo ou pouco delimitada. Por fim, utilizou-se, como descritores, “leucemia de célula B” (Leukemia, B-cell) e “sinais e sintomas” (Signs and Symptoms) e, como filtros de pesquisa, “free full text”, “humans” e “in the last 5 years”. **Resultados:** No que se refere aos principais achados clínicos atípicos em pacientes com leucemias agudas, destacam-se, sobretudo, a ocorrência de estomatite por infecção fúngica, miopericardite e acidose láctica. Cronologicamente, as duas últimas sintomatologias podem ser consideradas como apresentações iniciais de leucemia aguda. Ademais, foram relatados também casos de ulcerações cutâneas, que por sua vez caracterizam por *Leucemia cutis* - indicativa de quadros mais graves e piores prognósticos. Outros sinais considerados raros, nos estudos em análise, foram: nefromegalia em pacientes pediátricos, leucemia aguda de fenótipo misto, síndrome mielodisplásica associada à síndrome de Sweet, sarcoma mielóide e, em um estudo em específico, foram identificados pacientes que apresentavam hipercalcemia associada à dores ósseas difusas. Neste último,