

clínico. A contagem elevada de plaquetas é consequência da expansão da linhagem megacariocítica; o distúrbio é geralmente considerado de natureza clonal, que surge em uma célula-tronco multipotente. **Objetivos:** Discutir aspectos etiológicos, epidemiológicos, clínicos e laboratoriais e trazer um panorama atualizado do manejo e tratamento, além de estudos clínicos recentes sobre a trombocitemia essencial em crianças. **Materiais e métodos:** Revisão integrativa de artigos publicados nas principais bases de dados: PubMed/Medline, NCBI, Scopus, Embase e coleção principal da Web of Science, utilizando os descritores *Essential thrombocythaemia in children; myeloproliferative neoplasms; thrombocytosis; essential thrombocythemia* em idiomas inglês e português no período de 2000-2021. **Resultados:** A prevalência de TE na população geral é de aproximadamente 30 / 100.000 e as taxas de incidência anuais relatadas variam de 0,59 a 2,53 / 100.000 habitantes; em crianças é raro, ocorrendo em aproximadamente 1 / 1.000.000. A idade média no diagnóstico é de 65 a 70 anos, com a doença afetando mais mulheres do que homens (2:1). Em crianças com contagem de plaquetas sustentadamente acima de $450 \times 10^9/L$, primeiramente deve-se descartar trombocitose secundária. Para isso, utiliza-se os critérios indicados pela OMS que compreendem a pesquisa de mutações JAK2V617F, CALR e MPL e biópsia de medula óssea; já em crianças assintomáticas, “esperar e observar” é a melhor opção. Embora não haja estudos controlados em crianças demonstrando a eficácia profilática e de tratamento medicamentoso, em casos de trombose são utilizados anticoagulantes; já agentes citoredutores e citotóxicos devem ser prescritos somente em casos de complicações. **Discussão:** Os dados epidemiológicos da TE até 2016 são questionáveis, pois os critérios de classificação utilizados não eram claros o suficiente para distinguir a doença das demais neoplasias clássicas. Entretanto, as diretrizes terapêuticas apresentam algoritmos baseados na caracterização da doença em adultos, uma vez que devido a raridade da doença em crianças, os estudos com esses pacientes também são escassos. Ainda existem muitos casos de trombocitose clonal persistente e de origem não definida entre os pacientes pediátricos, representando mais da metade deles. Pode ser que haja de fato uma grande proporção de pacientes com trombocitose sem que haja neoplasia e/ou clonalidade, mas essa incerteza dá pela ausência de uma triagem diagnóstica mais direcionada para esses pacientes. O acompanhamento de longo prazo dessas crianças e a abordagem cuidadosa do tratamento ainda representam um desafio para pediatras hematologistas, enquanto as abordagens de adultos agora estão convergindo para diretrizes específicas que não podem ser simplesmente convergidas para crianças. **Conclusão:** A partir dos artigos revisados, foi notado que o mais desafiador é entender se uma criança com trombocitose não secundária prolongada realmente tem TE e com base nisso decidir qual é a melhor terapia, uma vez que as diretrizes mais recentes inferem dados de pacientes adultos para pediátricos, ainda que possa haver nuances quanto às peculiaridades da doença em crianças.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.10.250>

LEUCEMIAS AGUDAS

A ASSOCIAÇÃO DE BLINATUMOMAB (BLINA) E INOTUZUMAB (INO) PODE INDUZIR RESPOSTA COMPLETA DE LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA DE LINHAGEM B (LLA-B) REFRATÁRIA E PERMITIR O TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS (TCTH) EM REMISSÃO

LDS Domingues^{a,b}, G Zamperlini^{a,b},
RV Gouveia^{a,b}, VC Ginani^{a,b}, MGAD Matos^{a,b},
CMCZ Oliveira^{a,b}, CN Monteiro^{a,b},
MV Pupim^{a,b}, PAM Soriano^{a,b}, JF Marques^{a,b},
FVBD Santos^{a,b}, CF Andrade^{a,b}, PM Paiva^{a,b},
A Seber^{a,b}

^a Equipe Onco-TMO em Pediatria, São Paulo, SP, Brasil

^b Hospital Samaritano de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: Mesmo com o importante avanço nas terapias para Leucemia Linfóide Aguda (LLA) na infância, pelo menos 10-15% das crianças têm recidiva da doença. Atualmente, os esquemas terapêuticos utilizados na recaída resultam em taxas de sobrevida livre de doença abaixo do ideal, e essas taxas são ainda menores quando falamos de crianças em segunda e terceira recaída, ou com doença refratária. O CD19 e o CD22 são amplamente expressos em blastos de LLA-B, tornando-os excelentes alvos para a imunoterapia. Apesar da eficácia notável na doença recidivada/refratária (R/R) e da aprovação do Ino em adultos, o desenvolvimento desse agente para crianças só teve início em 2016. Regimes com doses fracionadas de Ino tem a mesma eficácia, mas menor hepatotoxicidade do que um regime de dose única. Blina é um anticorpo biespecífico que liga o CD3 de linfócitos T às células que expressam o CD19. Blina não teria ação, portanto, em pacientes gravemente aplásicos ou linfopênicos, pois sua ação depende da ação dos linfócitos T normais do próprio paciente. Células CAR-T anti-CD19 e CD22 (dual CAR-T) estão em desenvolvimento, mas o uso sequencial dos dois imunoterápicos não está descrita na pediatria. **Objetivo:** Descrever a efetividade e baixa toxicidade da associação dos dois imunoterápicos para indução de remissão de LLA-B totalmente refratária à quimioterapia, permitindo o TCTH em remissão completa. **Método:** Mini-Hyper CVD: Ciclo 1 - Ciclofosfamida 150 mg/m^2 , 12/12h, 3 dias + Dexametasona 5 mg IV 6/6h (20 mg/dia) 14 dias, total 32 doses + Vincristina 2 mg/m^2 , 2 doses. Pegfilgrastim 6 mg, SC, D9, total 1 dose; Inotuzumabe $0,6 \text{ mg/m}^2$ D2 e $0,3 \text{ mg/m}^2$ D8. Metotrexate 12 mg IT D2 , Intratecal Cit-arabina 30 mg IT D7 . Ciclo 2 - Metotrexate 250 mg/m^2 D1, Cit-arabina $0,5 \text{ g/m}^2$ 12/12h D2 e D3, total 4 doses; Inotuzumabe $0,3 \text{ mg/m}^2$ D2 e D8, total 2 doses, Ara-C IT D2 e Mtx-IT D7. Blinatumomab $15 \text{ mcg/m}^2/\text{dia}$ em infusão contínua até o início do condicionamento. **Resultado:** Criança de 10 anos com LLA-B diagnosticada em 2017, apresentou recidiva ao término da manutenção do protocolo GBTLI-2009. Desde então foi totalmente refratária a UKR3-ALL, FLAG (2 ciclos) e a um ciclo de



blinatumomab. A paciente foi então tratada com mini-HyperCVD + Ino, mas após dois ciclos permaneceu com 28% de blastos que perderam CD22, mas voltaram a expressar o CD19. Voltou a receber blinatumomab e, apesar de intensamente aplásica, apresentou síndrome de liberação de citocinas com anasarca e febre. No D11 de blinatumomab mielograma e liquor estavam em remissão. Seguiu com blinatumomab até D15, dia em que iniciou o condicionamento mieloablativo com TBI 1.200 cGy e fludarabina. Recebeu medula óssea de seu irmão haploidentico e profilaxia para doença do enxerto contra o hospedeiro com ciclosporina e micofenolato mofetila. Recebeu como profilaxia ursacol, acetilcisteína e heparina e não teve síndrome de oclusão sinusoidal. Teve enxertia neutrofilica no D+28. Devido a agressividade da doença vem recebendo manutenção com blinatumomab e infusão profilática de linfócitos do doador (DLI) sem DECH, nem atividade da doença, em excelente condição de saúde já há 5 meses após o TCTH. **Conclusão:** Blina e Ino podem ser utilizados de maneira sequencial proporcionando resposta de doença refratária e TCTH em remissão.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.10.251>

A INATIVAÇÃO FARMACOLÓGICA DE PROTEÍNAS RAC INIBE A VIA PI3K/ATK/MTOR E POTENCIALIZA OS EFEITOS DA DAUNORRUBICINA EM CÉLULAS DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

DFV Ramos^a, RI Mancuso^b, B Contieri^a, STO 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: As proteínas Rac1, Rac2 e Rac3 pertencem à família de proteínas Rho GTPases, que é tradicionalmente conhecida pelas suas funções na regulação do citoesqueleto. Estas proteínas estão envolvidas na regulação de diferentes funções de células hematopoiéticas, como entrada e saída de células-tronco hematopoiéticas na medula óssea e maturação das células sanguíneas. Apesar destas propriedades celulares estarem desreguladas em leucemia mieloide aguda, as funções das proteínas Rac1, Rac2 e Rac3 ainda não foram exploradas nesta doença. **Objetivos:** Neste estudo avaliamos os efeitos do tratamento com EHT-1864, um inibidor farmacológico de Rac1, Rac2 e Rac3, na via PI3K/AKT/mTOR em linhagem leucêmica OCI-AML3. Os efeitos da combinação de EHT-1864 e daunorrubicina, um dos fármacos já utilizados no tratamento da LMA, também foram avaliados na sobrevivência destas mesmas células. **Métodos:** A expressão de proteínas da via PI3K/AKT/mTOR foi avaliada por western blot em células OCI-AML3 tratadas com EHT-1864 (0,5-30 μM) por 48 e 72 horas. A expressão de GAPDH foi utilizada como normalizadora. Os efeitos do tratamento combinado de EHT-1864 (5 μM e 10 μM) com daunorrubicina (1-200M) por 48 e 72 horas foram avaliados na viabilidade e apoptose de células OCI-AML3. Para isso, as células foram tratadas com os fármacos

sozinhos ou em combinação e avaliadas por ensaio de MTT e marcação de anexina V e iodeto propídeo seguida de análise por citometria de fluxo. **Resultados:** O tratamento com EHT-1864 inibiu a via PI3K/AKT/mTOR, evidenciado pela redução da fosforilação de AKT (Ser 473), mTOR (Ser 2448), EBP1 (Thr 70), PDK1, p70s6k (Ser 424 Thr 421). Também observamos aumento da ativação de PTEN (redução de p-PTEN Ser 380). Interessantemente, o tratamento combinado de EHT-1864 e daunorrubicina foi significativamente mais efetivo que os tratamentos dos fármacos sozinhos na redução da apoptose e redução da viabilidade celular. **Discussão:** Resultados anteriores de nosso grupo mostraram que o tratamento com EHT-1864 induz os processos de apoptose e autofagia, bem como parada no ciclo celular de células leucêmicas. Os achados deste estudo indicam que estes efeitos podem ser pelo menos parcialmente explicados pela inibição da via PI3K/AKT/mTOR. A potencialização dos efeitos do tratamento com daunorrubicina em células leucêmicas sugere que o tratamento combinado é uma opção terapêutica interessante para ser melhor explorada em estudos futuros. **Conclusão:** A inibição farmacológica de proteínas Rac através de EHT-1864 inibiu a via PI3K/AKT/mTOR em células leucêmicas. O tratamento in vitro combinado de EHT-1864 e baixas doses de daunorrubicina potencializou a apoptose de células OCI-AML3. Financiamento: FAPESP.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.10.252>

A INIBIÇÃO FARMACOLÓGICA DAS PIP4K2 APRESENTA EFEITOS ANTINEOPLÁSICOS EM LEUCEMIAS AGUDAS

K Lima^a, DA Pereira-Martins^{a,b}, LBL Miranda^c, JL Coelho-Silva^b, RC Cavagliari^a, JA Machado-Neto^c, EM Rego^a

^a Laboratório de Investigação Médica em Patogênese e Terapia Dirigida em Onco-Imuno-Hematologia (LIM-31), Departamento de Hematologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP, Brasil

^b Departamento de Imagens Médicas, Hematologia e Oncologia Clínica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

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

Objetivo: As PIP4K2s (PIP4K2A, PIP4K2B e PIP4K2C) compõem uma família de lipídio quinases responsáveis pela produção de fosfoinositídeos (PtdIns4,5P₂) com funções estruturais e de transdução de sinal. A expressão combinada de PIP4K2A e PIP4K2C foi identificada como um fator prognóstico independente em pacientes com leucemia mieloide aguda (LMA). Além disso, polimorfismos relacionados com ancestralidade no gene PIP4K2A estão associados com o risco para desenvolvimento de leucemia linfoblástica aguda (LLA). Recentemente um inibidor farmacológico seletivo das PIP4K2s foi desenvolvido (THZ-P1-2) e será utilizado no presente estudo para

