

após os primeiros exames) Hb 9,8 g/dL, VCM 85,2, Leucócitos $57.620 \times 10^9/L$, Plaquetas $19.000 \times 10^9/L$, desidrogenase láctica 1224 mg/dL, ácido úrico 5,9 mg/dL. A avaliação de medula óssea foi realizada, sendo que o mielograma (Fig.1). evidenciou uma medula hiper celular, maturação anormal na linhagem eritroide, células da linhagem granulocítica degranuladas e megacariócitos pequenos e com núcleos hipolobulados, 5% de blastos, sem sideroblastos em anel. A imunofenotipagem identificou hiperleucocitose com 6,25% de blastos mieloides e padrão intensamente alterado na maturação neutrofílica, monocítica e eritróide. A pesquisa de JAK2 e BCR-ABL1 foram negativas. O cariótipo convencional foi classificado como complexo (Fig.2), 4250, XY, -5[16], +8[14], -11[17], del(13)(q13)[11], del(13)(q13)x2[4], +mar1[10], +mar2[4], +mar3[8], +mar4[2] [cp23]. O paciente recebeu então o diagnóstico de Síndrome Mielodisplásica/Mieloproliferativa pela classificação da Organização Mundial da Saúde de 2017, de elevado risco citogenético. Pela rápida progressão da leucocitose, optou-se por iniciar tratamento com citarabina em baixa dose, e por manter leucocitose após 3 dias de uso foi optado pela associação com hidroxiureia 500 mg 12/12h. Paciente foi encaminhado para transplante de medula óssea alogênico e recebeu solicitação de azacitidina, porém sofreu trauma cranioencefálico e faleceu por hemorragia intraparenquimatosa, no dia 5º de tratamento. Na data do óbito, o paciente apresentava $25.210 \times 10^9/L$ leucócitos em sangue periférico. **Conclusão:** As neoplasias mieloproliferativas/mielodisplásicas são desordens raras, em geral com comportamento indolente, com poucas informações robustas acerca da melhor abordagem terapêutica. Infelizmente o paciente do caso evoluiu a óbito antes de ser submetido a tratamento com agente hipometilante e/ou transplante de medula óssea.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.10.316>

O NOCAUTE DE IRS2 IMPACTA A CONSTITUIÇÃO EM LONGO PRAZO DAS SUBPOPULAÇÕES DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS

BA Fenerich^a, AB Alves-Silva^a, NP Fonseca^a, JC Fernandes^a, JL Coelho-Silva^a, CLA Silva^a, PS Scheucher^a, JA Machado-Neto^b, F Traina^a

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

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

Objetivos: O substrato do receptor de insulina 2 (IRS2) interage com receptores envolvidos no processo hematopoético e sua expressão é reduzida em pacientes com síndrome mielodisplásica. Em trabalho anterior, nosso grupo descreveu os resultados da avaliação da reconstituição da hematopoese a curto prazo após transplante de medula

óssea (TMO) de camundongos nocaute para Irs2 (Irs2 KO) em receptores C57BL/6. A análise, 4 e 8 semanas após o transplante, evidenciou uma redução nos níveis de hemácias, hematócrito e hemoglobina no grupo transplantado com células de medula óssea de animais Irs2 KO em comparação com animais receptores de camundongos selvagem (WT). Após 8 semanas do transplante, a contagem de plaquetas também reduziu em animais receptores de Irs2 KO. O presente trabalho tem como objetivo principal, avaliar os efeitos em longo prazo do TMO de células Irs2 KO sobre a constituição das populações hematopoéticas. **Material e métodos:** A hematopoese de camundongos C57BL/6 previamente submetidos a TMO com células de animais B6.129-Irs2^{tm1Mfw} (WT: n = 3 e Irs2 KO: n = 5) foi avaliada 12 meses pós-TMO. Os parâmetros hematológicos do sangue periférico (SP) foram avaliados por hemograma automatizado. O quimerismo e a constituição das populações hematopoéticas do SP, medula óssea (MO) e baço foi analisada por citometria de fluxo. **Resultados:** Os níveis de quimerismo se mantiveram elevados após 12 meses de transplante, variando entre 89,1 a 98,1% de células CD45.2 no sangue periférico. O quimerismo não diferiu entre os grupos, com mediana de 96,1 e 93,6 para os receptores de animais WT e Irs2 KO, respectivamente. Não houve diferença significativa entre o peso corporal e peso do baço entre os grupos (todos p > 0,05). A avaliação dos parâmetros hematológicos por hemograma automatizado revelou uma redução de glóbulos brancos (WT: $13,7 \times 10^3/\mu L$ vs. Irs2 KO: $8,7 \times 10^3/\mu L$) e plaquetas (WT: $1226 \times 10^3/\mu L$ vs. Irs2 KO: $266 \times 10^3/\mu L$) no grupo que recebeu células Irs2 KO; todos p < 0,05. Não houve diferença na série vermelha, incluindo glóbulos vermelhos, hemoglobina e hematócrito entre os grupos. Camundongos transplantados com células Irs2 KO apresentaram aumento da frequência de células-tronco (CTHs), incluindo a população LSK (Irs2 KO: 1,08% vs. WT: 0,33%); LT-HSC (Irs2 KO: 0,4% vs. WT: 0,08%) e ST-HSC (Irs2 KO: 0,14% vs. WT: 0,05%); todos p < 0,05. A frequência de progenitores mieloides foi superior em animais que receberam células de Irs2 KO (p=0,03). Entretanto, o aumento das frações de progenitor mielóide comum (CMP), progenitor megacariocítico-eritrocítico (MEP) e progenitor granulocítico-macrofágico (GMP) não atingiu significância estatística (todos p > 0,05). Receptores de Irs2 KO apresentaram um aumento na subpopulação EriB [Irs2 KO: 22,1% vs. WT: 15,9%]. As populações de linfócitos B, linfócitos T e células mieloides não diferiram entre os grupos (todos p > 0,05). **Discussão e conclusão:** A avaliação final dos animais receptores indicou que o grupo que recebeu células Irs2 KO apresentou redução de leucócitos e plaquetas. Aos 12 meses, os animais não apresentaram redução da série vermelha, diferindo dos resultados obtidos nas avaliações em curto prazo. As populações de progenitores mieloides e de CTHs, incluindo LT-HSC e ST-HSC estavam aumentadas em animais que receberam células de doadores nocaute para Irs2. Os achados sugerem uma alteração funcional das CTHs, levando a um aumento compensatório dessas populações. **Financiamento:** FAPESP, CAPES e CNPq.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.10.317>

