

não pode ser definida, sendo classificada como idiopática. Embora a PV tenha critérios diagnósticos bem definidos, a eritrocitose apresenta mecanismos fisiopatológicos diversos, necessitando de um algoritmo abrangente. Este trabalho propõe um algoritmo diagnóstico para pacientes com eritrocitose, considerando exames realizados para diagnóstico de PV, para identificação de causas secundárias e investigação de mutações em genes relacionados à eritrocitose. Por meio de uma revisão bibliográfica, foram identificados algoritmos para diagnóstico de eritrocitose validados em centros de referência internacionais, sendo então elaborado um fluxograma adaptado para a rotina do serviço de hematologia do HUPE. Ao diagnóstico, foram encaminhadas amostras de sangue periférico do HUPE-UERJ ao Laboratório de Biologia Molecular do INCA, para detecção da mutação JAK2V617F realizada por meio de PCR alelo-específico seguido de análise de eletroforese em gel de agarose. Pacientes negativos devem seguir em investigação com dosagem de EPO sérica e avaliação de mutações em JAK2 éxon 12 e/ou em outros genes relacionados à eritrocitose por meio de sequenciamento de próxima geração (NGS). Pacientes com valores de EPO elevados são encaminhados para realização de exames com maior sensibilidade diagnóstica, como tomografia computadorizada e polissonografia, e, caso não apresentem alterações nesses exames, seguem para avaliação de mutações por NGS. Em nossa coorte, foram incluídos 49 pacientes com suspeita de PV/eritrocitose, onde cerca de 55% são mulheres, a idade mediana de diagnóstico é 64 anos, a mediana de hemoglobina, hematócrito e plaquetas é 18 g/dl; 53% e 535.000/mm³, respectivamente. Os sintomas mais relatados incluem pletora, esplenomegalia, cefaleia, prurido e tonteira. A maioria dos pacientes utiliza hidroxiureia (HU) como tratamento, em esquema único ou associada a outras medicações e flebotomia. Cerca de 50% dos pacientes fazem uso de HU e AAS regularmente e 30% dos pacientes utilizam o esquema HU + AAS + flebotomia. Dos 49 pacientes, 38 foram analisados para a mutação JAK2V617F, sendo 29 positivos, confirmando o diagnóstico de PV. Dos pacientes negativos para a mutação, 9 estão em investigação criteriosa seguindo o algoritmo diagnóstico. Como resultados deste estudo temos a proposta de um algoritmo de diagnóstico abrangente para pacientes que possuem eritrocitose não esclarecida. A análise de coorte demonstrou que mais de 20% dos pacientes encaminhados para avaliação de JAK2V617F não possuem a mutação e, nesses casos, a utilização do algoritmo é indicada.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.389>

MASTOCITOSE SISTÊMICA COMO CAUSA DE HIPEREOSINOFILIA: RELATO DE CASO

AM Carvalho, IA Pessoa, MHFP Silva,
WGG Fischer, MB Catto, AS Lima

Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP,
Brasil

Objetivo: Relatar caso de paciente em seguimento como síndrome hipereosinofílica idiopática que se revelou ao diagnóstico final como mastocitose sistêmica. **Material e métodos:** As informações deste trabalho foram obtidas por

meio de revisão do prontuário, entrevista com a paciente e revisão da literatura. **Resultados:** - Relato de caso: Paciente sexo feminino, 50 anos, iniciou em 2010 seguimento com a gastroenterologia devido a diarreia crônica, massa em hipocôndrio esquerdo e placas hiperocrômicas e pruriginosas difusas com meses de evolução. Exames de imagem mostravam linfonodomegalias abdominais, esplenomegalia de grande monta, hepatomegalia discreta e trabeculado ósseo difusamente heterogêneo. Realizou biópsias de linfonodo, medula óssea, fígado, cólon e pele que evidenciaram infiltração por eosinófilos e histiócitos. Além das lesões de órgão alvo descritas, apresentava eosinofilia persistente superior a 1.500 células/ μ L. Foi então encaminhada anos depois para seguimento com a Hematologia do HCFMRP-USP, onde foi realizado diagnóstico de síndrome hipereosinofílica (SHE). Foram afastadas causas primárias e secundárias mais comuns, e considerado então o diagnóstico de síndrome hipereosinofílica idiopática. Foi indicado tratamento com prednisona 1 mg/kg/dia por 3 meses com boa resposta clínica, seguido de desmame lento até a suspensão completa. Em 2021 apresentou piora da diarreia, associada a anasarca, vômitos e astenia. Nova tomografia com achado de ascite volumosa, mantendo textura óssea difusamente heterogênea contendo novas áreas líticas e escleróticas difusas. Interrogado diagnósticos alternativos e aventada a hipótese de mastocitose sistêmica agressiva. Foi solicitada dosagem da triptase que se mostrou elevada (>200 μ g/L - VR < 11 μ g/L), bem como revisão da biópsia de medula óssea prévia. O novo laudo mostrou vários infiltrados paratrabeculares, constituídos por eosinófilos e células fusiformes, com núcleos alongados, cromatina de moderada densidade, sem nucléolos evidentes e citoplasma eosinofílico. O estudo imuno-histoquímico revelou positividade das células fusiformes para CD117, CD25 CD2 (positividade fraca e focal). Quadro morfológico e imuno-histoquímico compatível com infiltração de medula óssea por mastocitose sistêmica. Considerando as possibilidades terapêuticas do serviço, foi optado por tratamento com cladribina 0,1 mg/kg por 5 dias, além de metilprednisolona e suporte nutricional. **Discussão:** A mastocitose ocorre devido à proliferação clonal e neoplásica de mastócitos que se acumulam em diversos órgãos e tecidos. Na forma sistêmica agressiva é comum eosinofilia, sendo necessário distinção com as neoplasias com rearranjos do PDGFRA. O diagnóstico diferencial entre as duas entidades pode ser feito através da pesquisa da mutação do KIT (D816V), além da razão entre a contagem absoluta de eosinófilos e a triptase total sérica (>100 na SHE e <100 na mastocitose sistêmica). **Conclusão:** O relato ressalta a importância de se reconhecer a mastocitose sistêmica como potencial causa de hipereosinofilia. Essa entidade, embora rara, não possui propedêutica diagnóstica complexa e dispõe de terapia específica.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.390>

IMATINIBE E HIPERTRIGLICERIDEMIA GRAVE: RELATO DE RARA ASSOCIAÇÃO

AF Sá^a, LGO Correia^a, COA Correia^b,
LS Oliveira^c

^a Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (Hemope), Recife, PE, Brasil

^b Hospital Barão de Lucena, Recife, PE, Brasil

^c Universidade de Pernambuco (UPE), Recife, PE, Brasil

Hipertrigliceridemia é um conhecido efeito colateral do inibidor da tirosina quinase (ITK) de 2ª geração, Nilotinibe. Contudo, sua apresentação em ITK de 1ª geração, Imatinibe, não chega a constar percentualmente em guia de informações sobre a droga. Os estudos disponíveis quanto à relação de Imatinibe com níveis séricos de triglicerídeos são escassos e com pequeno número de pacientes, sugerindo relação de diminuição, ao invés de elevação, da trigliceridemia. **Apresentação do caso:** Paciente do sexo masculino, de 47 anos, portador de hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus não-insulino-dependente compensados estava em tratamento para leucemia mieloide crônica (LMC) com uso de ITK de 1ª geração, Imatinibe, havia 9 meses. Embora apresentasse leucometria dentro dos limites de normalidade (8.200 células/mm³/segmentados 61% / linfócitos 24% / basófilos 3% / monócitos 2%), o paciente não alcançava resposta molecular satisfatória, apresentando BCR-ABL de 10,59%. Como os níveis de BCR-ABL elevaram-se para 16,28%, foi ratificada a falha terapêutica, decidindo-se pela troca do ITK de 1ª geração para um ITK de 2ª geração, sendo opções disponíveis no serviço tanto Dasatinibe quanto Nilotinibe. A fim de auxiliar a melhor escolha e levando-se em conta o potencial hipertrigliceridêmico do Nilotinibe, dosaram-se níveis séricos de triglicerídeos ainda ao uso exclusivo de Imatinibe, sendo, assim, flagrada hipertrigliceridemia de 2717 mg/dL, classificada como grave (>1000 mg/dL). Optou-se, então, pela troca do Imatinibe pelo Dasatinibe associado ao início de ciprofibrato, ao que o paciente respondeu com redução importante dos níveis de triglicerídeos séricos após cerca de 45 dias (199 mg/dL). **Discussão:** Causa frequente de preocupação durante o tratamento de LMC em uso de ITK de 2ª geração, em especial, Nilotinibe, a hipertrigliceridemia ao uso de ITK de 1ª geração, Imatinibe, a exemplo do caso relatado, trata-se de evento muito raro. Enquanto a frequência de apresentação de hipertrigliceridemia ao uso de Nilotinibe é descrita como comum e chega a ser quantificada em < 1%, no Imatinibe, a frequência não é descrita ou quantificada em guias de medicamentos. Tal ausência de informações pode tornar mais demorado o diagnóstico de hipertrigliceridemia nesse grupo de pacientes. Se não fossem a necessidade de troca do ITK de 1ª geração para o de 2ª geração e a possibilidade do uso do Nilotinibe, haveria possibilidade de que o paciente do caso relatado seguisse mais tempo sem dosagem de triglicerídeos séricos e, assim, mais exposto aos eventuais efeitos adversos de níveis tão elevados. **Conclusão:** Dada a gravidade da hipertrigliceridemia apresentada e a ampla utilização de Imatinibe, consideramos interessante ao médico assistente estar atento a essa possibilidade durante seu uso e mais pesquisas sobre o tema serem avaliadas.

ANÁLISE DA EXPRESSÃO DO GENE PTK2 E SUA CORRELAÇÃO COM OUTROS GENES DA VIA DA ADESÃO FOCAL EM BANCO DE DADOS DE RNASEQ DE LINHAGEM DE TROMBOCITEMIA ESSENCIAL

ACMM Valente^a, RL Simões^b, TM Malta^b, R Tognon-Ribeiro^c

^a Programa Multicêntrico de Pós-graduação em Bioquímica e Biologia Molecular (PMBqBM), Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Governador Valadares, MG, Brasil

^b Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto (FCFRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

^c Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL), Alfenas, MG, Brasil

A quinase de adesão focal (FAK) é uma tirosina quinase codificada pelo gene PTK2. Ela apresenta capacidade de fosforilar e formar complexo com a proteína SRC e ativar vias de sinalização a jusante, tendo papel importante em vias relacionada com adesão, migração, proliferação e apoptose. Sua expressão é descrita como aumentada em diversos tipos de câncer e está relacionada com ocorrência de metástases em tumores sólidos. As Neoplasias Mieloproliferativas Crônicas (NMPC), entre elas a Trombocitemia Essencial, são doenças clonais da célula-tronco hematopoética que cursam com aumento das células da linhagem mieloide, as quais apresentam desregulação do processo de proliferação e apoptose. Diferentes mutações somáticas adquiridas são responsáveis pela expansão clonal da célula-tronco hematopoética nas NMPC, como por exemplo a mutação JAK2 V617F. O Ruxolitinib, denominado também de INC424, é um inibidor da JAK utilizado no tratamento de pacientes com NMPC. O presente estudo teve como objetivo avaliar e correlacionar a expressão gênica do PTK2 e de genes relacionados com a via de adesão focal, em linhagem celular isolada de paciente com Trombocitemia Essencial, denominada SET-2, tratadas com INC424. Foi selecionado o banco de dados de RNAseq público GEO 69827, acessado por meio da plataforma “Gene Expression Omnibus” (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>). Para as análises, foram selecionados os grupos SET-2 tratadas com DMSO (grupo controle), SET-2 tratadas com INC424 por 4 horas (INC424 4h) e SET-2 tratadas com INC424 por 48h (INC424 48h). Foi realizada a análise da expressão de PTK2 e de outros 31 genes de interesse utilizando-se o pacote DESeq2 e a análise de correlação de Pearson nos softwares R e Rstudio. O gene PTK2 apresentou aumento significativo de expressão no grupo INC424 48h em comparação ao controle (p = 0.012). Dos outros 31 genes selecionados, 3 genes se apresentaram mais expressos (PXN, PDK e SOS) e 4 genes se apresentaram menos expressos (ACT, BCAR1 /p130cas, CRK e ZYX) no grupo INC424 4h em comparação ao grupo controle. Já no grupo INC424 48h, 9 genes (SRC, PXN, TLN1, FLNA, PTEN, SOS1, CAPN1, SHC1, BAD) se apresentaram mais expressos e 13 genes (ACT, BCAR1 /p130cas, CRK, CTNNB1, VAV1, VCL, VASP, ZYX, HRAS, RAC1, GRB2, CDC42, BCL2) menos expressos no grupo INC424 48h em comparação ao grupo controle. O gene PTK2 apresentou