

apresentação na meia-idade são reconhecidos. Sua infiltração em SNC é uma entidade com apenas seis casos relatados em literatura. Apresentação clínica cursa com cefaleia, visão turva, linfocitose expressiva ou pancitopenia e meningite leucêmica. O uso de inibidores da mutação BRAF (vemurafenib) em baixas doses associadas a leucocitoaféreses seriadas (quando síndrome de leucostase associada) mostrou-se eficaz em apenas um dos casos na regressão total dos sintomas em sistema nervoso central em apenas um mês de terapia. Dada a sua ínfima incidência, as diretrizes terapêuticas e prognóstico permanecem obscuros acerca do tratamento ideal. **Conclusão:** HCL é uma doença linfoproliferativa de células B maduras com típicas projeções citoplasmáticas de incidência bastante incomum e curso geralmente indolente. A infiltração de SNC permanece como uma rara apresentação e as diretrizes para seu tratamento ainda são indefinidas. O presente relato objetiva contribuir, apesar do desfavorável desfecho, na documentação para o reconhecimento, manejo e possíveis direções de tratamento.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.396>

HEPATOTOXICIDADE PELO IMATINIB

VALC Filho, LG Carvalho, JPSD Santos,
CDCE Silva, I Leitão, A Apa, D Mercante,
E Orlando, F Nucci, M Praxedes

Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ,
Brasil

Objetivos: Descrever um caso de Leucemia Mieloide Crônica (LMC) que apresentou hepatite por Imatinibe e discutir a monitorização e conduta terapêutica. **M aterial e métodos:** Relato do caso de um paciente com LMC em fase crônica que desenvolveu hepatotoxicidade pelo Imatinibe, com recidiva após reintrodução do medicamento com dose reduzida. Análise do prontuário e pesquisa sobre o tema na base científica EMBASE. **Resultados:** Homem, 52 anos, sem comorbidades, assintomático, diagnosticado com LMC em fevereiro 2022, Sokal baixo risco, foi tratado com Hidroxiureia até junho, quando iniciou inibidor de tirosina quinase (TKI) Imatinibe 400 mg/dia. O hemograma mostrava anemia discreta e exames bioquímicos normais. Evoluiu com câimbras, artralgias e náuseas, que foram controlados. Em dezembro relatou piora das náuseas. Estava corado, anictérico e afebril e não apresentava adenomegalias ou hepatoesplenomegalia. Os exames mostraram hemograma normal, com provas de função hepática alteradas: TGO 109U/L, TGP 328U/L, GamaGT 37U/L, bilirrubinas normais. O Imatinibe foi suspenso e após ser afastada a possibilidade de hepatites virais, foi prescrita Prednisona 20 mg/dia. A resposta molecular não chegou a ser avaliada. A Ultra-sonografia abdominal mostrou esteatose hepática. O paciente negou uso de bebida alcoólica ou de outro medicamento, exceto bromoprida e permaneceu assintomático, em remissão hematológica até junho de 2023 quando, já com a função hepática normal, reiniciou Imatinibe na dose de 300 mg/dia. Após 45 dias foram observadas elevação das transaminases, com TGP mais de 20 vezes acima

do normal: TGO 362U/L, TGP 841U/L, GamaGT 84U/L, Bilirrubinas normais. O Imatinibe foi suspenso novamente e foi reiniciada a Prednisona. **Discussão:** O Imatinibe foi a primeira droga da classe dos TKI, para o tratamento da LMC, capaz de bloquear o produto do gen de fusão BCR-ABL e sua ação oncogênica, mudando a história natural da doença. A medicação, de uso contínuo, causa diversos efeitos colaterais, como a hepatotoxicidade, que costuma ser assintomática, transitória e geralmente observada no primeiro ano de tratamento, entretanto há relatos de casos graves com falência hepática e morte. Quando ocorre toxicidade pelo uso do Imatinibe é necessário monitorar a função hepática e afastar outras causas como interações medicamentosas que elevam o nível sérico de medicamentos, a exemplo do Paracetamol, abuso de álcool e reativação da hepatite B. A decisão de reiniciar o Imatinibe ou de trocar por um TKI de nova geração é uma questão difícil e pouco discutida na literatura. Uma meta-análise recente indicou que Nilotinibe, Ponatinibe e Bosutinibe estão associados com risco mais alto que o Imatinibe de causar lesão hepática, ao contrário do Dasatinibe. A escolha do TKI de segunda linha dependerá não só do potencial de hepatotoxicidade da droga, mas do perfil de efeitos adversos esperados, das comorbidades dos pacientes, da existência de mutações do BCR-ABL e da resposta molecular alcançada. **Conclusão:** Não há consenso na conduta a ser adotada nos casos de hepatotoxicidade grave aos TKI e estratégias de monitorização da função hepática, descontinuação da medicação, redução da dose, tratamento com corticosteroides e/ou troca para TKI de segunda ou terceira geração devem ser individualizadas.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.397>

EXPOSIÇÃO À MEDULA ÓSSEA JAK2V617F LEVA À DISFUNÇÃO DE CÉLULAS NK NORMAIS

IA Lopes^{a,b}, CAB Garcia^{a,b}, M Medeiros^{a,b},
AFO Costa^{a,c}, LS Binelli^{a,b}, JL Schivianato^{a,b},
PS Scheucher^{a,b}, PVB Palma^b, CLA Silva^{a,b},
LL Figueired-Pontes^{a,b}

^a Divisão de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular, 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 Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto (FUNDHERP), Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

^c Division of Hematology and Oncology, Department of Medicine, UAB Comprehensive Cancer Center, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Estados Unidos

Introdução: Demonstramos previamente um comprometimento funcional das células NK no modelo murino JAK2V617F e células do sangue periférico de pacientes com

Neoplasias Mieloproliferativas (NMPs), destacando-se o aumento da frequência de células NK imaturas e redução da citotoxicidade da fração mais madura CD27–CD11b+. Não se sabe se as células iniciadoras das NMPs são intrinsecamente resistentes à imunidade tumoral ou se elas são capazes de modificar as células NK do microambiente leucêmico, tornando-as disfuncionais. **Objetivo:** Para esclarecer estes mecanismos, o presente trabalho se propôs a modelar a exposição leucêmica de células imunes normais e verificar suas modificações utilizando um modelo de transplante quimérico de NMP Jak2V617F (Jak2VF). **Métodos:** Utilizamos um modelo de transplante murino com condicionamento não mieloablativo (irradiação subletal única de 400cGy) de modo a conservar em média 50% das células do receptor. Foram injetadas 5 x 10⁶ células de medula óssea total de animais Jak2VF (CD45.2) ou controles Jak2WT (CD45.2), por via retrorobital, em animais selvagens de mesma linhagem (C57BL/6, CD45.1, N=6 por grupo). A enxertia foi avaliada por citometria de fluxo de acordo com a proporção de células CD45.2/CD45.1+CD45.2. Após a confirmação da enxertia, as células NK expostas à leucemia ou à medula óssea normal foram avaliadas quanto à frequência, subtipos funcionais e receptores. **Resultados:** A frequência de células NK expostas às células Jak2VF se mostrou menor do que as células NK expostas às células Jak2WT (Jak2WT 44,05%, -24,29 ± 2,856 vs Jak2VF 19,76%, -30,75 ± 17,83, p < 0,0001). Quanto aos subtipos funcionais, as frações imaturas secretórias (Jak2WT 44,32%, -13,62 ± 5,703 vs Jak2VF 30,70, -26,52 ± 0,7157, p = 0,0407) e secretórias (Jak2WT 36,12%, -10,52 ± 3,029 vs Jak2VF 25,60%, -17,37 ± 3,664, p = 0,0070) apresentaram menor frequência e as células NK tolerantes (Jak2WT 12,43%, 11,91 ± 2,689 vs Jak2VF 24,34%, 5,828 ± 18,00, p = 0,0016) e citotóxicas (Jak2WT 7,15%, 12,14 ± 1,670 vs Jak2VF 19,30%, 8,365 ± 15,92, p < 0,0001) apresentaram maior frequência quando expostas à leucemia do que quando expostas à medula óssea normal. Além disso, foi observada diminuição da expressão do receptor de ativação CD226 (Jak2WT 51,20%, -23,00 ± 4,493 vs Jak2VF 28,20%, -33,16 ± 12,84, p = 0,0006) e aumento do receptor de inibição TIGIT (Jak2WT 14,83%, 31,27 ± 5,400 vs Jak2VF 46,10%, 19,06 ± 43,48, p = 0,0003) nesta mesma comparação. **Conclusões:** Nossos achados demonstraram que células NK expostas às células Jak2V617F apresentaram diminuição da frequência, redução de células imaturas e aumento de células citotóxicas que estão mais ativadas quando células NK são cultivadas com soro leucêmico. Ademais, houve alterações no perfil de expressão dos receptores e ligantes, no sentido de desfavorecer a ativação e promover inibição da função NK. Sendo assim, concluímos que a exposição à doença alterou o fenótipo e a maturação funcional das células NK corroborando com a hipótese de que o meio leucêmico é capaz de levar à disfunção NK e que estratégias voltadas ao controle da relação entre ligantes e receptores funcionais NK podem ser exploradas para restaurar a imunovigilância em Neoplasias Mieloproliferativas associadas à mutação JAK2V617F.

HUMAN LEUKOCYTE ANTIGEN (HLA)-G: AS AN INVISIBILITY CLOAK FOR TUMOR CELLS IN HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES

TLP Ribeiro ^{a,b}, GM Nogueira ^{a,b},
M Souza-Barros ^{b,c}, DS Pereira ^{a,b}, VGRD Santos ^b,
JAC Neto ^b, FS Alve-Hanna ^{b,c}, AG Costa ^{a,b,c,d}

^a Universidade do Estado do Amazonas (UEA),
Manaus, Brazil

^b Fundação Hospitalar de Hematologia e
Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM), Manaus,
Brazil

^c Universidade Federal do Amazonas (UFAM),
Manaus, Brazil

^d Escola de Enfermagem de Manaus, Universidade
Federal do Amazonas (UFAM), Manaus, Brazil

Introduction: Hematological malignancies are a disease group that affects blood cells derived from myeloid or lymphoid lineage, resulting in impaired hematopoiesis. These neoplasms include mainly leukemias, lymphomas and multiple myeloma (MM). In these tumors, cancer cells adopt several mechanisms to evade the immune system and, thus, avoid their elimination. Among these mechanisms, HLA-G molecules have been the target of emerging studies on hematological malignancies, due to their tolerogenic and immunomodulatory function. **Objective:** Thus, the aim of this study is to perform a bibliographic review to report available data on HLA-G expression in hematological malignancies to demonstrate the possible correlations between HLA-G levels with the clinical outcomes in patients diagnosed with leukemia, lymphoma, or multiple myeloma. **Material and methods:** To perform this work, 14 English-written articles published between the years 2000 to 2023 were selected using the descriptors “HLA-G Antigens”, “Leukemia”, “Lymphoma” and “Multiple Myeloma”. We excluded articles outside the determined period or that addressed other hematological malignancy. **Results and discussion:** High soluble HLA-G (sHLA-G) concentration and membrane HLA-G expression were observed in patients with leukemia and lymphoma rather than healthy subjects. In MM cells, exhibiting higher HLA-G levels, there was more resistance to natural killer (NK) cell, cytotoxicity and robust mobilization of IL-10—producing dendritic cells (DC-10) and regulatory T cells (Treg). Since HLA-G promotes the inhibition of NK cells, T cells and other immune cells, besides modulating the cell plasticity towards a tumor-promoting phenotype these mechanisms may result from the observed relationship between poor clinical prognosis, therapy resistance, reduced survival and increased levels of HLA-G. **Conclusion:** It is concluded that HLA-G acts as an invisibility cloak, adopted by cancer cells for promoting immune escape. Therefore, HLA-G presents itself as a possible tumor biomarker of clinical prognosis. **Funding:** FAPEAM, CAPES and CNPq.