

em 2006 foi encaminhado ao ambulatório de hematologia por apresentar hematócrito elevado sendo excluídas causas secundárias (pulmonares, cardiovasculares, tumor renal). Aos exames laboratoriais: biópsia de medula óssea hiperclular, compatível com doença mieloproliferativa crônica, mutação de JAK2V617F negativa, cariótipo 46XY, Hb 17 g/dL, Ht 52%, EPO 17,8 mUI/mL. Foi identificado HAS e gota. Tratado com sangrias terapêuticas por 21 vezes desde 2006 sem o uso de hidroxycarbamida. Atualmente sem queixas, Hb de 12,2 g/dL e Ht de 40,2%. **Discussão e Conclusão:** A PV é uma doença mieloproliferativa crônica rara, por vezes de difícil diagnóstico, quando não preenche os critérios, sendo este realizado através de exclusão de outras causas. O caso mostra um homem que possui dois critérios maiores para diagnóstico de PV, além de apresentar uma EPO normal. Há a possibilidade de alguma hipoxemia junto com a PV que manteria a eritropoetina em níveis normais, embora limítrofes. Desse modo, acreditamos ser este caso, um caso incomum de PV com ausência de mutação da JAK 2 V617F. O tratamento com sangrias tem possivelmente prevenido a ocorrência de eventos trombóticos há cerca de 17 anos, ou seja, desde o diagnóstico.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.420>

OCORRÊNCIA DA VARIANTE RS10815151 (C>T) EM PESSOAS COM NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS NEGATIVAS PARA BCR::ABL1E JAK2V617F

JF Paes ^{a,b}, DIG Torres ^{a,b}, DC Aquino ^{a,b}, EVB Alves ^{a,b}, EA Mesquita ^{a,b}, MA Sousa ^{a,b}, TC Santos ^{a,b}, GAV Silva ^{a,b}, AM Tarragô ^{a,b}, LPS Mourão ^{a,b}

^a Universidade do Estado do Amazonas (UEA), Manaus, AM, Brasil

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

Introdução e objetivos: Neoplasias mieloproliferativas (NMP) BCR::ABL1 negativas são doenças clonais de células-tronco hematopoéticas caracterizadas por panmielose. JAK2V617F é uma alteração genética no gene JAK2, comum nessas doenças e promove uma atividade constitutiva da proteína JAK2 em vias de sinalizações hematopoéticas. Variantes em íntrons já foram descritas nas NMP, como rs10974944, localizada no íntron 12 de JAK2 e em desequilíbrio de ligação estreito com o haplótipo 46/1 (GGCC), que, por sua vez, apresenta influência na aquisição de JAK2V617F. Variantes na mesma região, como rs10815151 (C>T), podem desempenhar funções relevantes na patogênese dessas doenças. O estudo objetivou relatar a ocorrência da variante rs10815151 (C>T) e inferir sobre sua influência no cenário etiopatogênico das NMP BCR::ABL1-. **Materiais e métodos:** 108 indivíduos diagnosticados clinicamente com policitemia vera (PV) (n = 39), trombocitemia essencial (TE) (n = 61) e Mielofibrose (MF) (n = 8) participaram do estudo. Foram colhidas amostras de sangue periférico dos participantes para extração de DNA genômico de granulócitos e análises moleculares por meio do sequenciamento de

Sanger. Frequências alélicas e genótípicas foram expressas por valor absoluto e frequência relativa e foram testadas pelo Qui-Quadrado com intervalo de confiança de 95%. Considerou-se valores de $p < 0,05$ estatisticamente significativos. **Resultados:** 42 indivíduos (38,9%) apresentaram a variante rs10815151 (C>T). O genótipo heterozigoto (CT) demonstrou-se mais elevado em TE (37,7%) em relação a PV (23,1%), ao passo que o homozigoto variante (TT) apresentou-se aumentando em PV (12,8%) quando comparado a TE (8,2%). A frequência alélica de T apresentou-se mais acentuada em TE (27,1%) que em PV (24,4%). Pacientes com MF não apresentaram a variante. Em relação a distribuição da variante quanto ao status de JAK2V617F, os genótipos CT e TT apresentaram frequências mais elevadas em indivíduos JAK2V617F- (41,7% e 29,2%, respectivamente), demonstrando associação significativa (CC vs CT: OR = 0,2; IC 95% = 0,1-0,6; $p = 0,009$; CC vs CT/TT: OR = 0,3; IC 95% = 0,1-0,8; $p = 0,032$, respectivamente). O alelo T demonstrou associação com JAK2V617F_VAF<50% (OR: 5,5; IC 95%: 1,7-16,2; $p = 0,002$). **Discussão:** O presente estudo descreve pela primeira vez a variante rs10815151 (C>T) em NMP BCR::ABL1-. A elevada frequência dessa variante em indivíduos JAK2V617F- abre debates sobre seu possível papel na etiologia dessas doenças. Considerando que anormalidades de splicing desempenham papel nesse grupo de cânceres hematológicos, levanta-se a hipótese de que o alelo variante (T) de rs10815151 possa exercer efeito indireto na expressão ou regulação de JAK2. Essa variante pode, teoricamente, modular a estrutura ou função de elementos regulatórios ainda desconhecidos do íntron 12, afetando a ligação de fatores de transcrição ou o processo de splicing. Tais modificações podem causar alterações na expressão ou processamento do mRNA e, como consequência, limitar a capacidade de JAK2V617F de desempenhar sua função patogênica e outros efeitos a jusante podem estabelecer o distúrbio mieloproliferativo clonal. **Conclusão:** Estudos posteriores com rs10815151 (C>T) devem ser realizados para avaliar possível papéis na etiologia molecular de neoplasias mieloproliferativas BCR::ABL1-.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.421>

MATURAÇÃO FUNCIONAL E ATIVAÇÃO DE CÉLULAS NATURAL KILLER DISTINGUEM MIELOFIBROSE PRÉ-FIBRÓTICA E FIBRÓTICA

M Medeiros ^{a,b}, CAB Garcia ^{a,b}, LS Binelli ^{a,b}, IA Lopes ^{a,b}, JTB Faria ^a, PS Scheucher ^{a,b}, JLD Schiavinato ^{a,b}, LL Figueiredo-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

A Mielofibrose Primária (MFP) é uma neoplasia mieloproliferativa iniciada por mutações na célula-tronco hematopoética (e.g. JAK2V617F) e pode ser classificada de acordo com o grau de fibrose na medula óssea em pré-fibrótica (MFPPF; grau de fibrose <1) e fibrótica (MFPF, grau de fibrose ≥2). Enquanto a MFPPF geralmente possui melhor prognóstico (baixo risco, MIPSS70), as MFPF possuem estratificação de risco mais avançada (riscos intermediários 1 e 2 e alto, MIPSS70). Demonstramos previamente que células *Natural Killer* (NK) possuem disfunções numéricas e funcionais em MFP. Acreditando que tal deficiência pode contribuir para a expansão neoplásica, hipotetizamos que o perfil de células imunes citotóxicas é diferente de acordo com o estágio e tipo histológico de MFP, levando ao fenótipo clínico diverso. Objetivamos caracterizar o perfil diferencial de células NK em pacientes com MFPPF e MFPF. Para isso, sangue periférico de pacientes com MFP, 3 MFPPF e 3 MFPF, e doadores saudáveis (n = 4, controles: CT), do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto (diagnosticados entre agosto-2022 a junho-2023) foi analisado, por meio de citometria de fluxo multiparamétrica quanto à frequência (CD45^{hi}CD19[−]CD3[−]CD56⁺), subtipos (CD56^{dim} citotóxica, CD56^{bright} secretória; CD57⁺ madura; e CD11b[−]CD27[−] tolerante, CD27⁺CD11b[−] secretória imatura, CD27⁺CD11b⁺ secretória madura, CD11b⁺CD27[−]: citotóxica) e expressão de receptores de ativação (NKp80 e CD335) e inibição (CD158a) de células NK. MFPF apresentou menor frequência de NK total (CT: 52,20 vs MFPPF: 5,53% vs MFPF: 1,28%, p = 0,045) e seus subtipos CD56^{dim} (CT: 42,04% vs MFPPF: 0,30% vs MFPF: 0,10%, p = 0,013), CD56^{bright} (CT: 9,41 vs MFPPF: 0,27 vs MFPF: 0,017, p = 0,03) quando comparado a MFPPF e CT. De forma semelhante, também foi observada redução em MFPF em relação a MFPPF e CT de NKs CD11b⁺CD27[−] (CT: 90,88% vs MFPPF: 4,08% vs MFPF: 1,69%, p = 0,017), CD11b[−]CD27[−] (CT: 4,46% vs MFPPF: 0,84% vs MFPF: 0,18%, p = 0,006), CD11b⁺CD27[−] (CT: 0,26% vs MFPPF: 0,07% vs MFPF: 0,01%, p = 0,16) e CD11b⁺CD27⁺ (CT: 4,43% vs MFPPF: 0,256% vs MFPF: 0,028%, p = 0,017). Foi observado um aumento de NK madura CD57⁺ e CD57⁺NKp80⁺ em MFPF quando comparado à MFPPF (CT: 45,95% vs MFPPF: 0,38% vs MFPF: 0,47%, p = 0,017; e CT: 87,88% vs MFPPF: 0,34% vs MFPF: 0,45%, p = 0,017, respectivamente). Por outro lado, a frequência de NKp80 em relação à NK total foi menor em MFPF (CT: 87,28% vs MFPPF: 0,63% vs MFPF: 0,35%, p = 0,017). Houve uma redução na frequência dos receptores CD335 e CD158a em MFPF quando comparado à MFPPF em NK total (CT: 39,2% vs MFPPF: 0,74% vs MFPF: 0,05%, p = 0,002; CT: 45,77% vs MFPPF: 1,1% vs MFPF: 0,25%, p = 0,013, respectivamente). Já dentro da população de células NK CD57⁺ teve uma redução na frequência de CD335 e aumento de CD158a em MFPF quando comparado à MFPPF (CT: 34,91% vs MFPPF: 0,01% vs MFPF: 0,004%, p = 0,013; e CT: 39,39% vs MFPPF: 0,01% vs MFPF: 0,1%, p = 0,006, respectivamente). Pacientes com MFP na fase fibrótica possuem um perfil NK menos citotóxico e com menor frequência de CD335 e maior frequência de CD158a em células maduras, indicando menor ativação de células NK. Este desbalanço de receptores e diminuição da capacidade citotóxica de células NK é mais uma das características diferenciais entre as fases da MFP, sugerindo que são duas doenças de eventos clínicos e risco de progressão diversos.

SEGUNDA NEOPLASIA HEMATOLÓGICA EM PACIENTE PORTADORA DE REARRANJO GÊNICO BCR-ABL SUBTIPO P190 PREVIAMENTE TRATADA POR LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA

LS Tomazini^a, FLB Reis^a, KRDE Almeida^a, BSACD Reis^a, CT Luque^a, MLS Rodrigues^a, LOL Spinelli^a, RQS Póvoas^a, TCC Fonseca^a, RS Guerra^b

^a Universidade Estadual de Santa Cruz (UESC), Ilhéus, BA, Brasil

^b Grupo de Apoio à Criança com Câncer (GAAC), Itabuna, BA, Brasil

Objetivos: O cromossomo Philadelphia (Ph) é uma translocação recíproca entre os cromossomos 9 e 22, formando o rearranjo gênico BCR-ABL. Objetiva-se descrever o caso de uma paciente, portadora dessa anormalidade citogenética, com leucemia mieloide crônica (LMC), dez anos após quimio-radioterapia por leucemia linfóide aguda (LLA). **Materiais e métodos:** Estudo do prontuário da paciente. **Resultados:** S.G. S., menina de 15 anos, em ago/2006, com queixa de astenia, febre, palidez e adenomegalia cervical. Ao exame físico, úlceras necróticas em gengiva e hepatomegalia, confirmada por USG. Ao hemograma, anemia (10,4 g/dL), leucocitose (35.000/mm³) e trombocitopenia (23.000/mm³). Ao mielograma, medula óssea hipocelular, com espículas hipocelulares, raras células com núcleo de cromatina frouxa, citoplasma não muito escasso e esboço de nucléolos, concluindo diagnóstico de LLA, classificação FAB L1. À imunofenotipagem celular, expressão de HLA-DR, CD19, CD56, CD58, definindo LLA pró-B - CD10 negativo. A quimioterapia seguiu o protocolo GBTLI-93 para pacientes com alto risco. Foi submetida a radioterapia craniana (líquor não infiltrado), 18 Gy em 12 frações, de fev. a mar/2007, sem intercorrências, dando início à fase de manutenção do tratamento em maio/2007, encerrando tratamento em ago/2009, em acompanhamento periódico, sem sinais de recaída, até 2012. Sem registros de exame de biologia molecular à época. Em jan/2019, S.G.S., com 28 anos, apresentando quadro gripal, realizou hemograma, que revelou leucocitose (80.040 mm³). Ao mielograma, medula óssea hiperclular, com espículas hiperclulares, relação leuco:eritoblástica 50:1, setor eritrocitário extremamente hipocelular, setor leucocitário hiperclular com escalonamento, sugerindo LMC. O exame de biologia molecular (RT-PCR) revelou translocação BCR-ABL, isoforma p190 positiva, sendo negativa a isoforma p210. Instaurado tratamento com o inibidor da tirosina-quinase (TKI) imatinibe, alcançando resposta molecular completa (BCR-ABL indetectável) em jul/2022. **Discussão:** A LLA Ph-positivo apresenta, mais comumente, translocação BCR-ABL subtipo e1a2, que codifica a proteína p190, que está associada a pior prognóstico. Na LMC, observa-se a translocação BCR-ABL em subtipos de transcrição e13a2 e e14a2, que codificam proteínas p210, também sendo possível encontrar as isoformas p210 e p190 presentes simultaneamente. No entanto, a isoforma p190 isoladamente é rara na LMC, além de ser fator de risco importante, pois pacientes costumam apresentar respostas menos satisfatórias ao uso de TKI. Segundas neoplasias hematológicas são