

SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ APÓS REATIVAÇÃO DE CITOMEGALOVÍRUS NO PÓS TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS ALOGENÊICO PARA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE CÉLULAS T

TADS Marcos^a, GMM Pascoal^b, JA Rena^b, BN Nascimento^b, DR Spada^b, DB Cliquet^c, AFC Vecina^b, JR Assis^b, MA Goncalves^d, MG Cliquet^b

^a Universidade Municipal de São Caetano do Sul (USCS), São Paulo, SP, Brasil

^b Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde, Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-SP), São Paulo, SP, Brasil

^c Hospital da Força Aérea (HFASP), São Paulo, SP, Brasil

^d Conjunto Hospitalar de Sorocaba (SES/SECONCI), Sorocaba, SP, Brasil

Introdução: A Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), na maioria dos casos é de células B, sendo que nas crianças apresenta frequentemente o antígeno CD10+ (CALLA). Cerca de 20% dos casos de LLA são de células T e esses são mais comuns em adultos. Sua apresentação clínica pode ter leucocitose, linfonodomegalias, esplenomegalia, infiltração do SNC e por vezes alargamento de mediastino. Os blastos são TdT positivos com expressão variável de CD 1a, 2, 3, 4, 5, 7, e 8. CD3 e CD7 citoplasmáticos são frequentemente positivos. Em geral tem prognóstico pior do que as LLA B e o tratamento deve ser o pediátrico, principalmente para pacientes adultos jovens que toleram esses tratamentos. O esquema HyperCVAD também se mostra eficiente. Pelo fato de em adultos, mesmo jovens, haver uma alta frequência de recidivas, o transplante alogênico de células tronco hematopoiéticas (TCTH) deve ser indicado, principalmente em pacientes de alto risco. O TCTH tem como complicações a reação do enxerto contra o hospedeiro, bem como intensa imunossupressão, principalmente nos primeiros 100 dias. A reativação do citomegalovírus (CMV) pode ocorrer e levar a quadros graves de pneumonia intersticial e outras complicações. A reativação deve ser avaliada através da vigilância de exames moleculares de sangue e de urina, e em ocorrendo, tratada com ganciclovir. A síndrome de Guillain-Barre (GB) está relacionada a infecções e vacinas em grande parte dos casos e é caracterizada por uma fraqueza muscular simétrica, ascendente principalmente de músculos proximais. **Objetivo:** Relatar um caso de GB após transplante e reativação de CMV. **Método:** Avaliação de prontuário do paciente. **Relato do Caso:** Paciente de 19 anos com anemia (Hb = 7,8 g/dL), plaquetopenia (90.000/mm³) e leucocitose (23200/mm³) com blastos circulantes, teve o diagnóstico firmado de LLA T em março de 22. Medula óssea com 96% de blastos CD45+/-CD34parcial/CD2+/CD7+/CD35+/cCD3parcial/CD3parcial/CD5 parcial/CD10parcial/CD13parcial/CD33parcial/CD56parcial,TCRa/bparcial. Tratado com 8 ciclos de HyperCVAD e profilaxia do SNC de 03 a 10/2022. DRM positiva após 1 ciclo de indução e não mensurável após o terceiro ciclo. Encaminhado ao TCTH com Irmã 100% compatível como doadora. Transplante realizado em 11/2022 e em 12/2022

reativação de CMV. Iniciado tratamento com ganciclovir. Algumas semanas depois evoluiu com quadro de fraqueza muscular, parestesia bilateral e simétrica, inicialmente em mãos e pés. Perda de força em membros inferiores e posteriormente em membros superiores. Não apresentou febre, diarreia ou sintomas gripais prévios. TC de Crânio, Coluna Cervical, Torácica e Lombossacra sem alterações. Liquor com leuco = 2, hemácias = 4 e Proteínas = 51. Dois meses depois: 7 células e 528 de proteínas. Dissociação proteíno-citológica. Tratado com altas doses de imunoglobulina, evoluiu com sequelas motoras e manteve quadro de fraqueza no 2º neurônio motor dos 4 membros, axial. ENMG evidenciou lesão grave multirradicular sem denervação ativa em franca recuperação. Atualmente com quimerismo de 100% da irmã e se mantém em remissão após 9 meses do TCTH com DRM não detectável. **Discussão:** A síndrome de GB pode ocorrer após infecções virais ou vacinas. Há relatos de GB em pacientes transplantados e em pacientes com infecções por CMV. O caso em questão suscitou dúvidas quanto à possível recidiva da doença em SNC, mas a investigação mostrou outra causa para o quadro neurológico, ou seja, a poliradiculoneurite ou Síndrome de Guillain-Barré.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.543>

ESCORES DE EXPRESSÃO GÊNICA: UMA PROMISSORA ESTRATÉGIA PARA A ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO EM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EM CENTROS COM RECURSOS LIMITADOS

MES Santos, ML Arrojo, GM Berbel, JPZ Murarolli, LLF Pontes, RA Panepucci

Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto (FUNDHERP), Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

Introdução: A escolha da melhor conduta terapêutica para os pacientes com Leucemia Mieloide Aguda (LMA) depende de uma estratificação de risco precisa, a qual exige uma extensa caracterização citogenética e molecular. No entanto, a complexidade e os altos custos dos métodos utilizados impedem sua ampla adoção. Escores baseados na avaliação da expressão gênica têm mostrado um enorme potencial para a estratificação de risco, mas muitos deles também se baseiam em técnicas de alto custo. Nesse contexto, dada a popularização dos equipamentos de PCR quantitativo (qPCR), a identificação de um escore de risco baseado em um número pequeno de genes poderia permitir o estabelecimento de um teste de qPCR simples e de custo reduzido para auxiliar o manejo clínico dos pacientes nos centros sem acesso às abordagens usuais. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão da literatura em busca de escores de expressão baseados em poucos genes e com valor clínico validado. **Resultados:** Dentre todos os escores identificados, destacam-se aqueles que refletem a biologia e o prognóstico dos pacientes com LMA. Em especial, o escore LSC17, composto pelos genes DNMT3B, NYNIN, LAPTM4B, MMRN1, DPYSL3, KIAA0125, SOCS2, EMP1,

NGFRAP1, CD34, GPR56, CDK6, CPXM1, AKR1C3, SMIM24, ARH-GAP22 e ZBTB46, derivados para refletir a sobrevida global (SG), foi validado extensamente em grandes coortes. O escore LSC6-IR, derivado do anterior para prever a resistência à quimioterapia de indução padrão da LMA, também se mostrou relevante. **Discussão:** Como única variável contínua, o escore LSC17 previu melhor a resistência à quimioterapia de indução do que o risco citogenético (AUROC=0,78, versus 0,70). Em uma análise multivariada (considerando idade, contagem de leucócitos, risco citogenético e LMA de novo versus secundária), a inclusão do escore LSC17 melhorou significativamente a capacidade preditiva (AUROC=0,82 versus 0,73). O escore LSC6-IR teve uma predição ainda melhor (AUROC=0,81) (Ng et al. 2016). Em outro estudo, o escore LSC17 foi capaz de separar a população total de pacientes quanto à SG e manteve-se preditivo nos subgrupos sem fusões identificadas, ou com fusões envolvendo KMT2A, embora não tenha mantido sua capacidade preditiva dentro dos outros grupos de risco estabelecidos com base em marcadores citogenéticos e moleculares. No entanto, diferentes grupos de risco citogenéticos e moleculares foram associadas a diferentes faixas de escores, evidenciando a relação direta entre eventos oncogênicos de pior prognóstico e escores mais altos, e em linha com o enriquecimento de Células-Tronco Leucêmicas (Huang et al. 2022). **Conclusões:** Os escores identificados melhoram a estratificação de risco de grupos com perfis citogenéticos e moleculares de baixo risco e de LMA Não especificada de outra forma (LMA NOS), nos quais não são identificadas aberrações moleculares ou citogenéticas definidoras. Importaneamente, quando desconsideradas as informações citogenéticas e moleculares, os escores são capazes de estratificar a população de pacientes em diferentes grupos de risco. Portanto, no contexto de centros sem acesso às abordagens usuais de estratificação, o estabelecimento de qPCR para avaliação da expressão dos genes que compõem estes escores poderia fornecer uma importante ferramenta na tomada de decisões relativas ao manejo clínico dos pacientes.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.544>

A AUTOFAGIA É UM ALVO POTENCIAL PARA A LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA COM MUTAÇÃO FLT3-ITD TRATADAS COM INIBIDORES DE FLT3

MA Melo^a, BGS Macedo^a, DA Pereir-Martins^b, JA Machad-Neto^c, F Traina^{a,d}

^a Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

^b University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, Holanda

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

^d Centro de Terapia Celular (CTC), Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto (FUNDHERP), Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

Recentemente, nós e outros pesquisadores relatamos a autofagia como um mecanismo que leva à resistência aos inibidores de FLT3 (FLT3i), o que é um problema crescente na prática clínica. O presente estudo, portanto, tem como objetivo comprovar que FLT3i induzem autofagia e que a terapia combinada com inibidores da autofagia potencializam o efeito anti-leucêmico dos FLT3i. Para isso, linhagens celulares com mutação FLT3-ITD MOLM13 (homozigose) e MV4-11 (heterozigose) foram tratadas in vitro por 48 horas com FLT3i de primeira ou segunda geração (midostaurin 6.25, 12.5 e 25 nM e quizartinib 0.625, 1.25 e 2.5 nM, respectivamente); a autofagia foi visualizada por meio de microscopia de fluorescência e citometria de fluxo (ambas pela detecção da sonda celular de livre-permeabilização laranja de acridina) e os mecanismos moleculares da indução da autofagia foram avaliados por meio da análise de expressão proteica por Western Blotting. Para avaliar os efeitos anti-leucêmicos decorrente dos tratamentos, as linhagens celulares e as células primárias foram tratadas por 48 horas com midostaurin (12.5 nM) e quizartinib (1.25 nM) combinados ou não com a inibição farmacológica (cloroquina [5-10 µM]) ou genética (shATG5) da autofagia e submetidos a ensaios de viabilidade celular por MTT (metiltiazoltetrazólio), proliferação (anti-Ki-67 humano) e morte celular (Anexina V). Para comparação entre variáveis contínuas em grupos categóricos foi utilizado o teste ANOVA e o pós-teste de Bonferroni. Em linhagens MOLM13 e MV4-11, o tratamento in vitro com FLT3i aumentou a porcentagem de autofagolisossomos ($p < 0,05$). A análise de expressão proteica permitiu observar que o tratamento com midostaurin e quizartinib induziu autofagia a partir da degradação da proteína p62 e da conversão da proteína LC3B-I em LC3B-II com posterior degradação de LC3B-II, e a indução da autofagia foi mediada por meio da inibição da via de sinalização PI3K-AKT-mTOR. A combinação de FLT3i com a inibição genética ou farmacológica da autofagia potencializou o efeito anti-neoplásico dos inibidores de FLT3 demonstrado através da redução da viabilidade celular ($p < 0,05$) e do aumento da apoptose celular ($p < 0,05$) comparado com a monoterapia com FLT3i. Contudo, a inibição da autofagia não demonstrou alterar a capacidade de proliferação celular ($p > 0,05$). O tratamento combinado de midostaurin ou quizartinib com a cloroquina reduziu a viabilidade e aumentou a apoptose em células de paciente com LMA com mutação FLT3-ITD, mas não em paciente com LMA com FLT3-WT. Os FLT3i de primeira ou segunda geração induzem autofagia em células de LMA com mutação FLT3-ITD. A inibição da autofagia pode, portanto, aumentar o efeito anti-leucêmico de FLT3i, servindo como um potencial alvo terapêutico e auxiliando no melhor entendimento de mecanismos de resistência farmacológica.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.545>